

2/7/2

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

007728400 **Image available**

WPI Acc No: 1988-362332/198851

Novel gluco-saccharo ascorbic acid ester(s) or salts - useful components in an electroconductive coating compsn.

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE)

Inventor: KIYOMIZU Y; MATSUMURS K; SUIBARA Y; MATSUMURA K; MISE N; SHIMIZU Y; SUGIHARA Y

Number of Countries: 017 Number of Patents: 010

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 295842	A	19881221	EP 88305363	A	19880613	198851 B
WO 8810257	A	19881229	WO 88JP576	A	19880615	198903
JP 64001775	A	19890106	JP 87156967	A	19870624	198907
DK 8803202	A	19881216				198909
JP 1085970	A	19890330	JP 88141331	A	19880608	198919
CN 1030078	A	19890104				198949
CN 1049340	A	19910220	CN 88103640	A	19880615	199305
			CN 90104497	A	19880615	
SU 1729292	A3	19920423	SU 4356034	A	19880614	199315
			SU 4742208	A	19891026	
SU 1731062	A3	19920430	SU 4356034	A	19880614	199317
SU 1745122	A3	19920630	SU 4356034	A	19880614	199325
			SU 4742310	A	19891103	

Priority Applications (No Type Date): JP 87156967 A 19870624; JP 87148376 A 19870615; JP 88141331 A 19880608

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; US 2483251

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

EP 295842	A	E	48		
-----------	---	---	----	--	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

WO 8810257	A	E			
------------	---	---	--	--	--

Designated States (National): SU

CN 1049340	A		C07D-307/68	Div ex application	CN 88103640
------------	---	--	-------------	--------------------	-------------

SU 1729292	A3	4	C07D-307/62	Div ex application	SU 4356034
------------	----	---	-------------	--------------------	------------

SU 1731062	A3	21	C07H-003/02		
------------	----	----	-------------	--	--

SU 1745122	A3	15	C07H-003/02	Div ex application	SU 4356034
------------	----	----	-------------	--------------------	------------

Abstract (Basic): EP 295842 A

A saccharoascorbic acid ester or its salt of formula (I) is new (where R=organic residue of mo.wt.15-500). Also claimed are methods of producing cpd (I) and an electroconductive coating compsn. contg. (I).

More specifically, R=1-24C (alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or arylalkyl) of mol.wt. 15-300; the saccharoascorbic acid is D-glucosaccharoascorbic acid; the salt is alkali metal, alkaline earth metal, an ammonium salt, a substd. ammonium salt or a pyridinium salt.

The electrochemical coating compsn. comprises an organic solvent, 20-90 wt.% of a resin based on the compsn., 10-80 wt.% of a Cu powder, and 0.01-10 wt.% of a saccharoascorbic acid ester or its salt based on the wt. of Cu powder.

USE - For coating synthetic resin casing for electronic appts. to provide EM shielding.

0/0

BEST AVAILABLE COPY

ATTORNEY DOCKET NUMBER:11592-006-999

SERIAL NUMBER: 10/088,664

REFERENCE: B01

2/7/2

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

007728400 **Image available**

WPI Acc No: 1988-362332/198851

Novel gluco-saccharo ascorbic acid ester(s) or salts - useful components in an electroconductive coating compsn.

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE)

Inventor: KIYOMIZU Y; MATSUMURS K; SUIBARA Y; MATSUMURA K; MISE N; SHIMIZU Y; SUGIHARA Y

Number of Countries: 017 Number of Patents: 010

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 295842	A	19881221	EP 88305363	A	19880613	198851 B
WO 8810257	A	19881229	WO 88JP576	A	19880615	198903
JP 64001775	A	19890106	JP 87156967	A	19870624	198907
DK 8803202	A	19881216				198909
JP 1085970	A	19890330	JP 88141331	A	19880608	198919
CN 1030078	A	19890104				198949
CN 1049340	A	19910220	CN 88103640	A	19880615	199305
			CN 90104497	A	19880615	
SU 1729292	A3	19920423	SU 4356034	A	19880614	199315
			SU 4742208	A	19891026	
SU 1731062	A3	19920430	SU 4356034	A	19880614	199317
SU 1745122	A3	19920630	SU 4356034	A	19880614	199325
			SU 4742310	A	19891103	

Priority Applications (No Type Date): JP 87156967 A 19870624; JP 87148376 A 19870615; JP 88141331 A 19880608

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; US 2483251

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

EP 295842	A	E	48		
-----------	---	---	----	--	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

WO 8810257	A	E			
------------	---	---	--	--	--

Designated States (National): SU

CN 1049340	A		C07D-307/68	Div ex application	CN 88103640
------------	---	--	-------------	--------------------	-------------

SU 1729292	A3	4	C07D-307/62	Div ex application	SU 4356034
------------	----	---	-------------	--------------------	------------

SU 1731062	A3	21	C07H-003/02		
------------	----	----	-------------	--	--

SU 1745122	A3	15	C07H-003/02	Div ex application	SU 4356034
------------	----	----	-------------	--------------------	------------

Abstract (Basic): EP 295842 A

A saccharoascorbic acid ester or its salt of formula (I) is new (where R=organic residue of mo.wt.15-500). Also claimed are methods of producing cpd (I) and an electroconductive coating compsn. contg. (I).

More specifically, R=1-24C (alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or arylalkyl) of mol.wt. 15-300; the saccharoascorbic acid is D-glucosaccharoascorbic acid; the salt is alkali metal, alkaline earth metal, an ammonium salt, a substd. ammonium salt or a pyridinium salt.

The electrochemical coating compsn. comprises an organic solvent, 20-90 wt.% of a resin based on the compsn., 10-80 wt.% of a Cu powder, and 0.01-10 wt.% of a saccharoascorbic acid ester or its salt based on the wt. of Cu powder.

USE - For coating synthetic resin casing for electronic appts. to provide EM shielding.

0/0

Derwent Class: A82; E13; G02; L03; V04; X12

International Patent Class (Main): C07D-307/62; C07D-307/68; C07H-003/02

International Patent Class (Additional): C07H-001/00; C07H-015/18;
C08K-005/15; C09D-005/24; H01B-001/22



(12)发明专利申请公开说明书

(21) 申请号 90104497.0

(51) Int.Cl⁵

C07D307/68

(43)公开日 1991年2月20日

分案原申请号 88103640.4
(22)申请日 88.6.15
(30)优先权
 (32)87.6.15 (33)JP (31)148376/87
 (32)87.6.24 (33)JP (31)156967/87
(71)申请人 武田药品工业株式会社
 地址 日本大阪
(72)发明人 松村兴一 清水义彰 杉原芳博
 三濑教利

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
 代理部
 代理人 黄泽雄

说明书页数: 76 附图页数:

(54)发明名称 糖型抗坏血酸酯的新型中间体的制备方法

(57)摘要

制备下列通式(I)所示糖型抗坏血酸酯的方法,

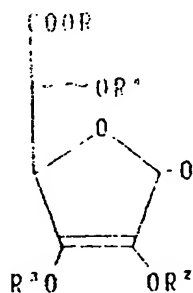


该方法包括:使下式(II)所示的糖型抗坏血酸衍生物

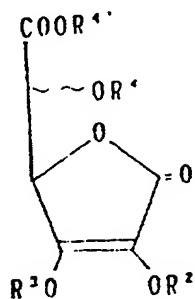


与通式为 R-OH 的醇反应,其中各基团意义详见说明书。

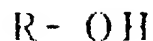
1. 制备下列通式表示的糖型抗坏血酸酯的方法,



其中R代表分子量为15—500的有机基团, R^2 和 R^4 代表氢或羟基保护基, R^3 代表羟基保护基, $\sim OR^4$ 具有S-或R-构型, 该方法包括: 使下式所示的糖型抗坏血酸衍生物



其中 R^2 , R^3 和 R^4 定义同前, $R^{4'}$ 是氢或与 R^4 同, 与具有下列通式的醇反应,



其中R定义同前。

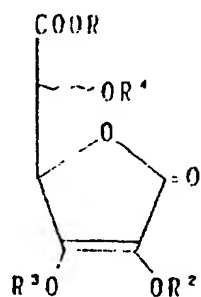
2. 权利要求1 中所要求的方法, 其中R的分子量为15—300, R^2 代表氢, 苄基或取代苄基, R^3 代表苄基或取代苄基, R^4 代表氢或酰基。

3. 权利要求2 中所要求的方法, 其中R 是1—24碳的烃基。

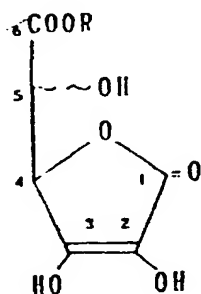
4. 权利要求3 中所要求的方法, 其中所说的烃基是烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基或芳烷基。

糖型抗坏血酸酯的新型中间体的制备方法

本发明涉及下列通式表示的新型中间体的制备方法：



这种中间体对于制备下列通式表示的新型糖型抗坏血酸酯是很有用的：



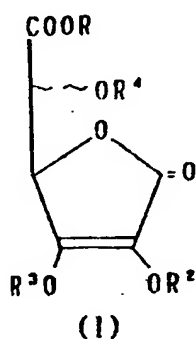
即, D- 葡萄糖型抗坏血酸酯或D- 赤- 己-2- 烯醇-1,4- 内酯, 和 L- 葡萄糖型抗坏血酸酯或L- 苏- 己-2- 烯醇-1,4- 内酯 (两种化合物的6 位羧基均被酯化), 和它们的盐。

已经知道, L- 抗坏血酸和D- 异抗坏血酸及其衍生物, 以及 L- 葡萄糖型抗坏血酸 (记述在美国专利2,428,438 和2,483,251 以及“Carbohydrate 研究”, 60,251-258(1978)和“维生素”, 56,117-131(1982) 中) 具有抗氧活性。

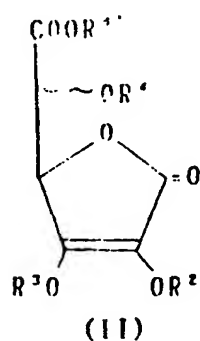
经过对糖型抗坏血酸以其衍生物和其用途的深入研究, 本发明者得到了一类新化合物——6 位羧基被酯化的L- 和D- 葡萄糖型抗坏血酸酯。并且已经建立了从多种化合物制备这种新型酯的方法。

因此, 本发明的目的是提供用于制备新型L- 葡萄糖型- 和D- 葡萄糖型抗坏血酸酯及其盐类的新型中间体的指标方法。

按照本发明, 提供了一种制备如下列通式表示的抗坏血酸衍生物的方法:



其中R表示分子量为15—500的有机基团， R^2 和 R^4 表示一个氢或羟基保护基， R^3 表示一个羟基保护基，并且 $\sim OR^4$ 有S-或R-构型，制备方法包括：将一个下列通式表示的抗坏血酸衍生物：



其中 R^2 ， R^3 和 R^4 的定义同上，并且 R^4 是个氢或与 R^4 相同，与下列通式的一个醇反应：



其中R同前。

式(I)中，由 R^2 ， R^3 和 R^4 表示的羟基保护基是被还原反应消除的基团。这些保护基是已知的，其例子包括苄基或取代的苄基(最好被低级烷氧基，硝基，卤素或氰基取代)，如对甲氧基苄

基，邻硝基苄基，对硝基苄基，对氯苄基，对溴苄基或对氰基苄基。较好的保护基的例子是联苯甲基。酰基宜含1~12个碳原子，较好的是含1~7个碳的低级酰基，例如甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，戊酰基，异戊酰基，pyvaloyl 或苯甲酰基。 R^2 最好代表氢，苄基或取代苄基， R^3 代表苄基或取代苄基， R^4 代表氢或酰基。

式(I)中，R最好是1至24碳的烃基，包括烷基，链烯基或炔基(支链或直链均可以)，或者是环烷基，芳基，芳烷基。1至24碳的烷基例子包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，异戊基，仲戊基，叔戊基，新戊基，正己基，正庚基，正辛基，仲辛基，正壬基，异壬基，正癸基，正十一烷基，正十二烷基，正十三烷基，正十四烷基，正十五烷基，正十六烷基，正十七烷基，正十八烷基，正十八烷基，正十九烷基，正二十烷基，正二十一烷基，正二十二烷，正二十三烷基，正二十四烷基。这些烷基可带有取代基，例如卤素(如氯，溴，碘或氟)，氰基，羟基，羧基或其酯，氨基羰基，由-O-烷基表示的醚基(其中的烷基最好含1~8碳)或-O-芳基表示的醚基(其中芳基最好是苯基)，由-CO-烷基表示的酰基(其中烷基最好含1~8碳)，或由-CO-芳基表示的芳酰基(其中芳基最好是苯基)如苯甲酰基。

链烯基最好含2~20个碳，其例子包括乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基，庚烯基，辛烯基，壬烯基，癸烯基，十一碳烯基，十二碳烯基，十三碳烯基，十四碳烯基，十五碳烯基，十七

碳烯基，十八碳烯基，十九碳烯基和二十碳烯基。这些烯基可带有上述取代基或烷基（最好含1至3个碳原子）。

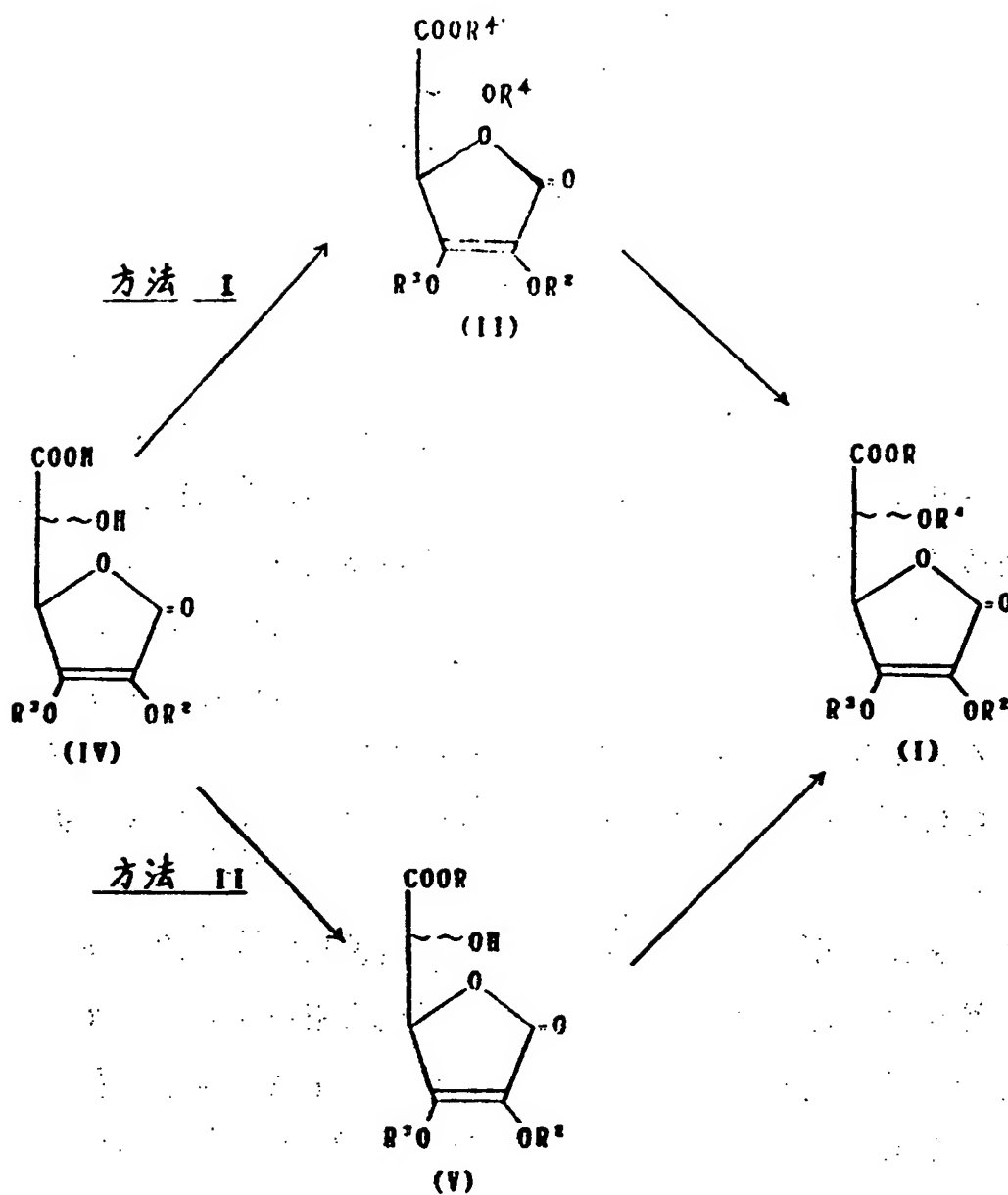
炔基最好含2~20碳原子，其例子包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，戊炔基，己炔基，庚炔基，辛炔基，壬炔基，癸炔基，十一碳炔基，十二碳炔基，十三碳炔基，十四碳炔基，十五碳炔基，十七碳炔基，十八碳炔基，十九碳炔基和二十碳炔基。这些炔基可带有上述取代基或烷基（最好含1~3个碳原子）取代基。

环烷基最好含3至8个碳原子，其例子有环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基和环辛基，环烷基可以带上述的取代基或烷基（最好含1至3个碳原子）取代基。

芳基的例子包括苯基，呋喃基，噻吩基，吡啶基或萘基，该芳基可带有上述取代基或烷基（最好含1至3个碳原子）取代基。

芳烷基的例子包括如上述芳基取代的烷基（最好是1至4碳），芳基即是苯基，呋喃基，噻吩基，吡啶基或萘基。芳烷基也可带上述取代基或烷基（最好含1至3个碳原子）取代基。芳烷基的具体例子包括苄基，苯乙基，1-苯乙基，1-苯丙基，3-苯丙基，1-甲基-3-苯丙基和1-苯丁基。

化合物（I）按下述流程制备：



化合物 (I) 可由方法 I 或 II 制备。

方法 I

酯 (II) 中, R^2 , R^3 和 R^4 的定义同上述, $R^{4'}$ 表示氢或与上述 R^4 相同。 R^4 为酰基的酯 (II) 可通过对化合物 (IV) 进行常规酰化反应而制得, 其中, R^2 和 R^3 的定义同前。即, 将化合物 (IV) 在酸或碱催化剂存在下与常规酰化剂 (如 1 ~ 12 碳的脂肪族或芳香族酸酐, 其中包括混合酸酐, 或其酰卤, 如酰氯, 酰溴, 酰碘或酰氟) 反应, 得到酰化的化合物 (II),

但在此酰化反应中, 由于原料 (IV) 是 α -羟基羧酸, 根据所采用的反应条件和试剂可得到两种化合物。一种是仅 5 位羟基被酰化的化合物, 即化合物 (II) 中 $R^{4'}$ 是氢, 另一种化合物 5 位羟基和 6 位羧基均被酰化, 在 6 位碳上形成一个混合酸酐, 即化合物 (II) 中 $R^{4'}$ 和 R^4 都是酰基, 尽管由反应条件, 后处理方法或化合物 (II) 的稳定性所限, 但如果需要, $R^{4'}$ 是氢或酰基的化合物 (II) 可被单独或一起分离出来。如果进一步需要, 可只将 6 位碳上的 $COOR^{4'}$ ($R^{4'}$ 是酰基) 水解成羧基, 得到 $R^{4'}$ 是氢的化合物 (II)。

另一方面, R^4 是羟基保护基 (可由还原反应消除) 的化合物 (II) 可通过将化合物 (IV) 进行已知的苄化反应而得到。例如, 将化合物 (IV) 与合适的苄卤 (如苄氯, 苄溴或苄碘) 在脱卤化氢剂存在下及溶剂 (或无溶剂) 中反应, 则得到 R^4 和 $R^{4'}$ 是羟基保护基 (可由还原反应消除) 的化合物 (II)。

在该反应中, 碱性物质是脱卤化氢剂, 如氢化钠, 氢氧化钠,

碳酸氢钠，碳酸钠，氢化钾，碳酸钾，碳酸氢钾，吡啶，或叔胺，例如三乙胺，三丙胺，二乙基丙胺或4-二甲氨基吡啶。氧化银或碳酸银也可用做脱卤化氢剂。反应在溶剂中进行时，溶剂通常是丙酮，甲乙酮，乙腈，丙腈，硝基甲烷，硝基乙烷，硝基苯，乙酸乙酯，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二噁烷，四氢呋喃，1,2-二甲氧基乙烷，乙二醇二甲醚，二乙二醇二甲醚，碳酸二乙酯，甲酰胺，二甲基甲酰胺，二甲亚砷，环丁砜或六甲基磷酰胺。

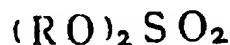
反应温度取决于反应物和所用试剂及反应条件，但一般约为 $0^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 。同样反应时间是可变的，一般约为1~24小时。

将得到的化合物(II)进行常规的酯化反应，可获得化合物(I)。

具体地讲，将 R^{IV} 是氢的化合物(II)用常规方法酯化则得到化合物(I)。这类常规酯化的例子包括所谓直接酯化法，其中化合物(II)与一个通式 ROH (III)的醇(其中R如前述)在酸催化剂存在下进行反应；包括经过羧酸酯的方法，其中化合物(II)与下列通式表示的化合物：



其中R如前述，X代表卤素、烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基，或者与下列通式表示的化合物：



其中R如前述，在碱性物质存在下进行反应；将化合物(II)与上述醇(III)在脱水缩合剂(如二环己基碳化二亚胺)存在下反应的方法；将化合物(II)与烯烃化合物(如异丁烯)在酸催化剂存在下反应的方法；将化合物(II)与O-烷基化剂(如偶氮甲烷或原甲酸酯)反应的方法；或者化合物(II)先转化为活性酯化合物，再用醇(III)醇解的方法。

— 当化合物(II)中 $R^{4'}$ 为酰基时，该化合物即是上述的活性酯化合物。这时化合物(II)与醇(III)在碱催化剂存在下反应则得到糖型抗坏血酸酯(I)。当化合物(II)的 $R^{4'}$ 为羟基保护基时，通过酯交换反应则得到化合物(I)。

方法II：

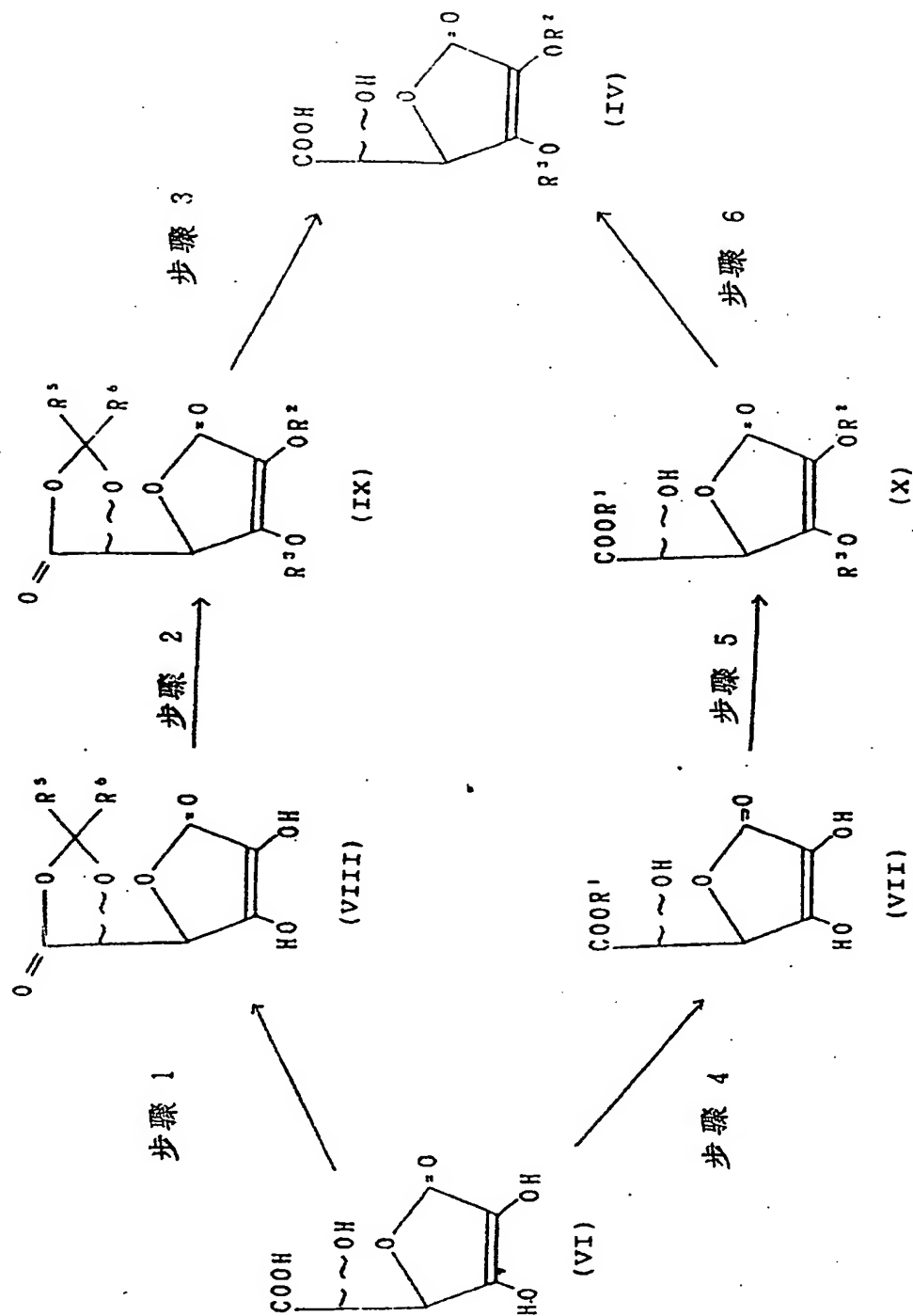
常规酯化方法可适用于将化合物(N)转变成化合物(V)(其中R, R^2 和 R^3 的定义同前)的步骤。这类方法的例子包括直接酯化方法，其中化合物(N)与醇(III)在酸催化剂存在下反应；通过羧酸酯的方法，其中化合物(N)与上述化合物RX或 $(RO)_2SO_2$ 在碱存在下反应；化合物(N)与上述醇(III)在脱水缩合剂(如二环己基碳化二亚胺)存在下反应的方法；化合物(N)与烯烃(如异丁烯)在酸催化剂存在下反应的方法，或者化合物(N)与O-烷基化剂(如偶氮甲烷或原甲酸酯)反应的方法。

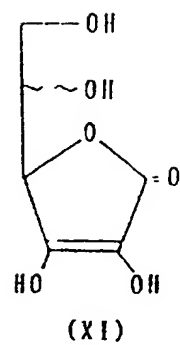
常规酰化方法适用于将化合物(V)转变成 R^4 不是氢而是酰基的化合物(I)。将化合物(V)与酰化剂在酸催化剂或碱性缩

合剂存在下反应可实现酰化过程，酰化剂的例子有1至12碳的脂肪族羧酸或芳香族羧酸的酸酐，其中包括混合酸酐，或酰卤，如酰氯，酰溴，酰碘或酰氟。

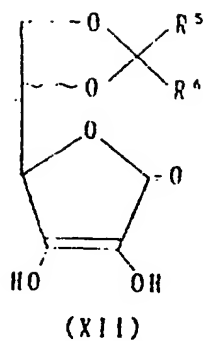
另一方面，当化合物(N)有一个可被还原反应消除的R⁴ 羟基保护基时，将其在碱或脱卤化氢剂(如氧化银或碳酸银)存在下与苄卤(如苄氯，苄溴或苄碘)反应则得到化合物(I)。

上述制备化合物(I)的原料化合物(N)也是新化合物。化合物(N)可按下述步骤制备：

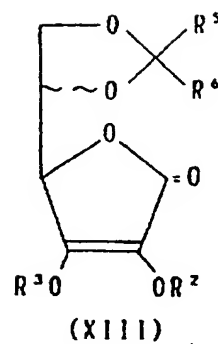




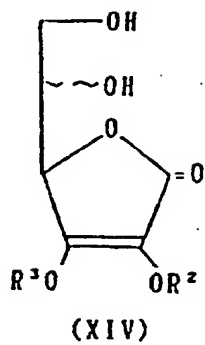
步骤 7



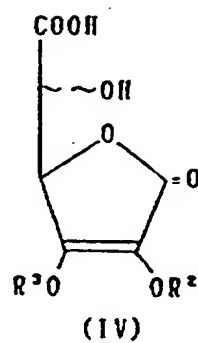
步骤 8



步骤 9



步骤 10



化合物 (VI) 是一种糖型抗坏血酸。式 (VI) 中5 位上OH在右手边的化合物 (R 绝对构型) 是L-葡萄糖型抗坏血酸。该化合物是已知的, 它描述在美国专利2,428,438 号中。但是5 位上OH在左手边的化合物 (S 绝对构型) 是D- 葡萄糖型抗坏血酸, 并且是新化合物, 其制备是用一种酸处理2-酮基- D- 葡萄糖二酸或D- 阿拉伯糖基-2- 己酮糖酸, 或其2,3-O- 缩醛或缩酮。

化合物 (VII) 是一种糖型抗坏血酸酯。通式 (VII) 中, R' 是1~12碳烃基, 其例子包括直链或支链烷基、链烯基或炔基, 以及环烷基, 芳基或芳烷基。

1~12碳烷基的例子包括甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 异戊基, 仲戊基, 叔戊基, 新戊基, 正己基, 正庚基, 正辛基, 仲辛基, 正壬基, 异壬基, 正癸基, 正十一烷基和正十二烷基。链烯基含2~12 碳原子, 其例子包括乙烯基, 丙烯基, 丁烯基, 戊烯基, 己烯基, 庚烯基, 辛烯基, 壬烯基, 癸烯基, 十一碳烯基和十二碳烯基。类似地, 炔基含2~12碳原子, 其例子包括乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 戊炔基, 己炔基, 庚炔基, 辛炔基, 壬炔基, 癸炔基, 十一碳炔基和十二碳炔基。

环烷基最好含3~8 个碳原子, 其例子有环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基和环辛基。

芳基的例子有苯基, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基或萘基; 芳烷基最好含7~10个碳原子, 例如烷基最好含1~4 个碳原子, 并且带有上述芳基取代基, 即苯基, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基或萘基。芳

烷基的具体例子包括苄基, 苯乙基, 1- 苯乙基, 1- 苯丙基, 3- 苯丙基, 1- 甲基-3- 苯丙基和4-苯丁基。

酯化合物(VII) 的制备是将糖型抗坏血酸(VI) 与通式为 $R'-OH$ 的醇(R' 同前述) 反应而实现, 即通过酯化反应实现(步骤4)。

此反应是一种最普通的酯合成反应, 即羧酸和醇之间的脱水反应。此反应是一种平衡反应, 在没有催化剂存在的情况下进行, 但是有催化剂存在时更好。任何已知的酯化反应催化剂都可以用, 并且无机酸, 有机酸或 Lewis 酸是常用的。更具体地说, 可用的无机酸有氢卤酸, 如氢氟酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 氢氟酸, 高氯酸, 硫酸, 氟代硫酸, 磷酸或硼酸。有机酸可以是芳磺酸, 如对甲苯磺酸或苯磺酸; 烷磺酸, 如甲磺酸或三氟甲磺酸; 脂肪族羧酸, 如乙酸或丙酸; 卤代乙酸, 如三氟乙酸或三氯乙酸, 或 H^+ 型离子交换树脂。可用的路易斯酸的例子包括三氟化硼, 三氟化硼- 醚络合物, 三氯化硼, 三溴化硼, 三碘化硼, 三氯化铝, 四氯化钛, 氯化锌, 氯化亚锡和氯化锡。这些酸可直接使用, 如需要, 也可以水或有机溶剂的溶液或悬浮液的形式使用。这些酸也可以单独或以两个酸或更多酸混合物的形式使用。

该酸使用量基于原料糖型抗坏血酸(VI) 的量约为 0.001 ~ 5 %; 较好约为 0.01 ~ 2 % (重量)。

此作为起始反应物的糖型抗坏血酸(VI) 通常以游离酸形式使用, 它可能含或不含结晶水。然而, 此酸可以盐的形式使用, 如碱金属盐, 例如锂盐, 钠盐或钾盐; 碱土金属盐, 例如镁盐, 钙盐或

钡盐；或铵盐。当用盐类做起始物时，在酯化反应之前，要将此盐与等化学计量（等当量）或稍多的酸反应，一般每摩尔的盐加多至1.5 摩尔的酸，以使这些盐转化成游离酸。

此糖型抗坏血酸或其盐的酯化反应通常在溶剂中进行。任何对反应无付作用的溶剂均可使用，如丙酮，甲基乙基酮，环己酮，己烷，环己烷，乙腈，丙腈，苄腈，硝基甲烷，硝基乙烷，硝基苯，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,1- 二氯乙烷，1,2- 二氯乙烷，1,1,1- 三氯乙烷，1,1,2- 三氯乙烷，三氯乙烯，四氯乙烯，苯，甲苯，二甲苯，甲酰胺，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，二甲亚砷，六甲基磷酰胺，环丁砜，二噁烷，四氢呋喃，乙醚，二甲氧基乙烷，乙二醇二甲醚，二甘醇二甲醚，乙酸乙酯或水，这些溶剂可单独或混合使用。上述作为反应物的各种醇也可作为溶剂。

在此酯化反应中，所用醇的量可以从等摩尔量到比糖型抗坏血酸（Ⅶ）大大过量。例如，当醇也作为溶剂时，其摩尔数可是上述酸的300 倍。

因为酯化反应是平衡反应，反应中生成的水或反应混合物含水最好用常规方法在反应过程中从反应混合物中排出，以增加酯的产率。水可通过蒸馏排出，最好使用溶剂通过共沸蒸馏排出。共沸蒸馏时，冷却共沸蒸汽可分离出水，回收的溶剂可再返回反应混合物。另一种方法是在共沸蒸汽被排出反应混合物的同时，向其中加入与排出溶剂等量的新鲜无水溶剂。但是当醇或溶剂的沸点高于水时，水的排出取决于所用的醇或溶剂。

也可以用脱水剂或干燥剂移出水。例如，将共沸蒸汽直接或冷

至冷凝水后用干燥剂(如无水硫酸钙,无水硫酸钠或镁,分子筛,硅胶或氧化铝)干燥,然后返回反应器。脱水剂的例子还有原甲酸酯或1,1-二烷氧基丙烷。脱水剂可加入反应混合物中,移出其中的水。

反应温度一般约为0℃~150℃,最好约20℃~120℃。反应通常在常压下进行,但反应也可以在减压下进行,以加速从反应混合物中蒸馏或共沸排水。

反应时间依所用的醇(Ⅲ),催化剂和其它反应条件而异,一般约为0.5~24小时,最好约1~15小时。对反应时间的要求并不苛刻。

步骤1是制备化合物(Ⅷ)时糖型抗坏血酸(Ⅵ)的缩酮或缩醛的生成反应,式(Ⅷ)中 R^5 和 R^6 可相同或不同,它们分别独立地表示氢,甲基,乙基或苯基,或者 R^5 和 R^6 共同形成二价多亚甲基 $-(CH_2)_n-$,其中 n 是4或5。即糖型抗坏血酸(Ⅵ)与醛或酮,或与醛或酮的缩酮或缩醛(如甲醛,乙醛,丙酮,丙醛,甲乙酮,二乙酮,环戊酮,环己酮或苯甲醛)在酸催化剂存在下反应,得到化合物(Ⅷ)。

通常在存在溶剂的条件下进行反应。可使用任何对反应无副作用的溶剂,如乙腈、丙腈、苄腈、硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯、氯仿、四氯化碳、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷、己烷、环己烷、苯、甲苯、二甲苯、二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、乙二醇二甲醚、碳酸二乙酯、二甲基甲酰胺或二甲亚砜。如果需要,上述酮类或醛类,或其缩酮或缩醛类也可用作溶剂。这些溶剂可单

独使用，也可作为混合物使用。

所用的酸性催化剂的例子包括：无机酸如卤化氢，例如氯化氢、溴化氢、碘化氢或氟化氢；高氯酸；硫酸；氟磺酸；磷酸；硼酸；有机酸如芳基磺酸，例如对甲苯磺酸或苯磺酸；链烷磺酸，例如甲磺酸或三氟甲磺酸；卤代乙酸，例如三氟代乙酸、三氯代乙酸；或 H^+ 形式的离子交换树脂；或路易斯酸，例如三氟化硼、三氯化硼、三溴化硼、三碘化硼、氯化铝、四氯化钛、氯化锌、氯化亚锡或氯化锡。

反应温度通常约为0—100℃，反应时间通常约为1—24小时。

步骤2是生产化合物(Ⅸ)（式中， R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 与上面化合物(Ⅷ)中的相同）的反应。在该步骤中，在碱性物质或脱卤化氢剂如氧化银或碳酸银存在下，化合物(Ⅷ)与苄基卤如苄基氯、苄基溴或苄基碘反应。每摩尔化合物(Ⅷ)所用的苄基卤的量通常约为1—8摩尔，较好的约为1—6摩尔。每摩尔化合物(Ⅷ)所用的脱卤化氢剂的量通常约为1.5—20摩尔。

通常在溶剂中进行该反应。可使用任何对反应无反作用的溶剂。这些溶剂的例子包括丙酮、甲乙酮、乙腈、丙腈、硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯、乙酸乙酯、二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醇二甲醚、二甘醇二甲醚、碳酸二乙酯、甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、四氢噻吩砜或六甲基磷酰胺。这些溶剂可单独使用，也可作为二种或更多的溶剂的混合物使用。

反应温度通常约为0—120℃。反应时间虽然取决于所用的反

应物、脱卤化氢剂和溶剂以及采用的反应条件，但通常约为1—24小时。

由化合物(Ⅶ)生产化合物(X)的步骤5可按与上文所述的由化合物(Ⅶ)生产化合物(Ⅸ)相同的方法进行。

由化合物(Ⅸ)生产化合物(Ⅳ)的步骤3可采用在酸性或碱性条件下、在5位和6位碳上的缩醛基或缩酮基水解的方法进行。由化合物(X)生产化合物(Ⅳ)的步骤6与上面类似，可采用在酸性或碱性条件下在6位碳上的酯基水解的方法进行。

在上述水解反应中，可用作碱性原料的例子有氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钡、氨、甲酸钠或乙醇钠。可用作酸的例子有卤化氢，例如氯化氢、溴化氢、碘化氢或氟化氢，高氯酸、硫酸、磷酸、硼酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或 H^+ 形式的离子交换树脂。碱性原料或酸性原料可直接使用或作为溶于溶剂中的溶液或悬浮液使用。另外，它们既可单独使用，也可作为二种或二种以上的混合物使用，碱性原料或酸性原料的用量可在催化量至大大过量（当其还用作溶剂时）的范围内。因此，以化合物(Ⅸ)和(X)的重量为基准，它们的用量分别宜约在0.01—500%范围内。

水解反应通常在溶剂中进行，溶剂的例子有水、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、丙酮、甲乙酮、苯、甲苯、二甲苯、二噁烷、四氢呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚、甲酰胺、二甲基甲酰胺或二甲亚砜。这些溶剂可单独使用，或作为二种或二种以上溶剂的混合物使用。

反应温度通常约为 -20°C 至 100°C ，反应时间虽然取决于所用的反应物、试剂和溶剂以及采用的反应条件，但通常约为1—10小时。

步骤7是生产化合物(XII)(式中 R^5 和 R^6 与上面的相同)的反应，即L-抗坏血酸(XI)(式中，5位上的羟基符合右手规则或具有S绝对构型)或异抗坏血酸(XI)(式中，5位上的羟基符合左手规则或具有R绝对构型)的5位和6位碳上的羟基形成缩醛或缩酮的反应。可按众所周知的方法，例如日本专利公开No. 60-69079所述的方法进行形成该缩醛或缩酮的反应。

由化合物(XII)生产化合物(XIII)的步骤8可按与上述步骤5相同的方法进行。由化合物(XIII)生产化合物(XIV)的步骤9可按与上述步骤3或6相同的方法进行水解。

至于步骤10，即选择性氧化由此获得的化合物(XIV)以生产化合物(V)的反应，宜采用Heyns氧化方法。该氧化方法是在催化剂存在下用空气或氧气进行催化氧化，上述催化剂的例子有铂或钯，它们可载于活性炭、氧化铝或硅胶上。反应在溶剂存在下进行，所述溶剂的例子有水、二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚、丙酮、甲乙酮、环己酮、乙腈、丙腈或二甲基甲酰胺。这些溶剂可单独使用，或作为二种或二种以上溶剂的混合物使用。

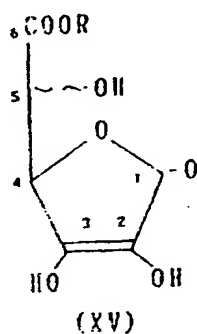
在该氧化反应中，反应进行时，反应混合物变成酸性，这是因为产物(V)是一种酸。因此，宜将碱性原料，如氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸氢钾或碳酸钾根据反应进程直接或

作为溶液滴加到反应混合物中，以保持混合物接近中性，例如约在 5.5 — 8.5 的 pH 值范围内。

反应温度通常约为 20 °C 至 100 °C，反应时间虽然取决于所用的反应物和溶剂以及所采用的反应条件，但通常约为 2 — 48 小时。

按照上述氧化反应，获得的化合物 (N) 通常是以用于中和的碱性物质的盐的形式存在。如果需要，可往盐中加入无机酸（如盐酸或硫酸）或 H^+ 形式的阳离子交换树脂，以使该盐转化成游离酸 (N)。

现在将叙述用本发明酯 (I) 制备下列通式的新型糖型抗坏血酸酯的过程。



式 (I) 中，由 R^2 , R^3 和 R^4 表示的羟基保护基是被还原反应消除的基团。这些保护基是已知的，其例子包括苄基或取代的苄基（最好被低级烷氧基，硝基，卤素或氰基取代），如对甲氧基苄

基，邻硝基苄基，对硝基苄基，对氯苄基，对溴苄基或对氰基苄基。较好的保护基的例子是联苯甲基。酰基宜含1~12个碳原子，较好的是含1~7个碳的低级酰基，例如甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，戊酰基，异戊酰基，pyvaloyl 或苯甲酰基。

本方法中，可首先消除酰基，然后消除羟基保护基，或者可以先消除羟基保护基，再消除酰基。当 R^2 ， R^3 和 R^4 都是羟基保护基时，可在一次消除反应中全部去除。

5 位碳的酰基可用酸或碱水解除去。如果仅使5 位碳上的酰基以高产率水解，而保持6 位碳上的酯基不受影响，那么反应时的条件应尽可能缓和。5 位酰基一般更容易被水解，尽管这在不同程度上取决于6 位碳上的酯结构和5 位碳上的酰基 R^4 的结构，它还是可以被选择消除。

水解用酸没有特殊限制，一般水解中用的酸均可用于本法，还可使用其它无机酸和有机酸，可使用的具体无机酸是氢卤酸，如盐酸，氢溴酸，氢碘酸或氢氟酸；高氯酸；硫酸；氟代硫酸，磷酸或硼酸。可使用的有机酸是芳磺酸，如对甲苯磺酸或苯磺酸；烷基磺酸，如甲磺酸或三氟甲磺酸；脂肪族羧酸，如乙酸或丙酸；卤代乙酸，如三氟乙酸或三氟乙酯；或 H^+ 型离子交换树脂。这些酸可以直接使用，如需要也可以在水或有机溶剂中以溶液或悬浮液形式使用。它们可以单独或混合使用。

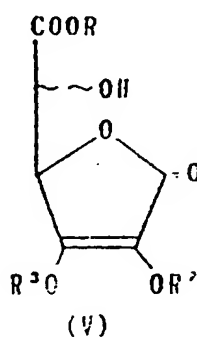
对水解中用碱无特殊限制，一般任何水解用碱均可用于本法。碱的例子包括碱金属或碱土金属的氢氧化物，碳酸盐或酸式碳酸盐，如氢氧化锂，碳酸氢锂，碳酸锂，氢氧化钠，碳酸氢钠，碳酸

钠，氢氧化钾，碳酸氢钾，碳酸钾，氢氧化镁，碳酸镁，氢氧化钙，碳酸钙，氢氧化钡或碳酸钡；有机碱如吡啶，伯，仲或叔胺。

任何对该反应无付作用的溶剂均可用于该反应，但对水亲和力大的溶剂更好，如丙酮，甲乙酮，甲醇，乙醇，正丙醇，异丙醇，叔丁醇，乙腈，丙腈，二恶烷，四氢呋喃，乙醚，乙二醇二甲醚，二甘醇二甲醚，乙酸乙酯，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，二甲亚砷或六甲基磷酰胺。水也可做为溶剂。上述溶剂可单独或混合使用。

尽管反应温度取决于所用的化合物(I)和其它反应条件，但一般约从 -20°C 至 120°C ，较好是约从 0°C 至 100°C 。类似地，反应时间也随所用的化合物(I)和其它反应条件变化，但一般约为1~10小时。

如上所述，在5位碳上有 R^4 酰基的化合物(I)经水解使5位酰基脱酰基化能够被转变为下式化合物：



式中 R ， R^2 和 R^3 的定义同上。

然后消除2位和3位碳上的羟基保护基可得到本发明的糖型抗

坏血酸酯(X V)。一般在催化剂如氯化钯, 氧化铂或铂黑存在下, 用氢进行催化还原来完成该消除反应。其中催化剂可载于活性炭上(如 Pd/C), 也可载于氧化铝或硅胶上。

该催化还原反应一般于溶剂中进行, 溶剂的例子有甲醇, 乙醇, 正丙醇, 异丙醇, 乙酸, 乙腈, 丙腈, 二噁烷, 四氢呋喃, 乙醚, 1, 2- 二甲氧基乙烷, 乙二醇二甲醚, 氯仿, 二氯甲烷, 苯, 甲苯, 或水。这些溶剂可单独或混合使用。

— 反应通常在约 10~100 °C 及常压或加压下进行。

另一方面, 如果在脱酰基化之前先消除分别位于 2 位和 3 位碳上的 R^2 和 R^3 羟基保护基团, 那么就可以使用将化合物(V) 转变为糖型抗坏血酸酯(X V) 的方法。也就是在催化剂存在下, 于反应溶剂中使用氢对酯(V) 进行催化还原, 得到具有下式的 5 位碳上有 R^4 酰基的化合物,



其中 R 的定义同上。

然后, 使用将化合物(I) 转变为(V) 的水解方法, 可选择

消除上述化合物(X V) 中的 R^4 酰基, 得到糖型抗坏血酸酯(X V) 。

当化合物(I) 中的 R^2 , R^3 和 R^4 都是羟基保护基时, 那么进行一次上述的催化还原则可得到酯(X V),

如上所述, 所得的糖型抗坏血酸酯(X V) 一般以游离酸形式存在。

本发明糖型抗坏血酸酯(X V) 可由常规方法分离和提纯。即在反应之后, 溶剂和低沸点物质用常规方法从反应混合物中排出, 得到的残余物进行萃取, 色谱层析(如用硅胶, 聚苯乙烯树脂或活性炭), 蒸馏或重结晶。糖型抗坏血酸酯(X V) 可以分离成无水或水合物。

以游离酸形式存在的糖型抗坏血酸酯(X V) 通过该酸与碱反应, 可转变为相应的盐; 其中碱的例子有碱金属的氧化物、氢氧化物、碳酸盐或酸式碳酸盐, 碱土金属的氧化物、氢氧化物或碳酸盐, 胺或氢氧化铵。将游离酸形式的酯(X V) 与被碱金属离子, 碱土金属离子或铵离子取代的阳离子交换树脂接触, 也可使其转变为盐。

如果需要, 在反应之后, 不经分离出糖型抗坏血酸酯就向反应混合物中加入合适的碱(如碱金属的氧化物、氢氧化物, 碳酸盐或酸式碳酸盐, 碱土金属的氧化物, 氢氧化物或碳酸盐, 胺或氢氧化铵), 或将反应混合物与被合适的碱金属离子, 碱土金属离子或铵离子取代的阳离子交换树脂接触, 则将酯(X V) 直接转变成盐, 再用如重结晶、再沉淀等类似常规方法分离提纯该盐。

糖型抗坏血酸酯(X V) 和其盐可含有结晶水。

本发明糖型抗坏血酸酯(X V) 的盐举例如下: 碱金属盐, 如锂, 钠或钾盐; 碱土金属盐, 如镁, 钙或钡盐; 铵盐, 被取代的铵盐或吡啶 鎓盐。

取代的铵盐例子是甲铵, 乙铵, 丙铵, 丁铵, 戊铵, 己铵, 苯铵, 苄铵, 二甲铵, 二乙铵, 二丙铵, 二丁铵, 二戊铵, 二己铵, 二苯胺, 哌啶 鎓, 吗啉 鎓, 吡嗪 鎓, 吡咯烷 鎓, 二苄铵, 三甲铵, 三乙铵, 三丙铵, 三丁铵, 三戊铵, 三己铵, 三苄铵, 四甲铵, 四乙铵, 四丙铵, 四丁铵, 四戊铵, 四己铵, 三甲基苯铵, 三甲基苄铵, 三乙基苯铵, 三乙基苄铵, 三丙基苯铵, 三丙基苄铵, 三丁苯铵或三丁基苄铵盐。

这样得到的糖型抗坏血酸酯(X V) 和其盐由于在分子上具有还原的烯二醇基, 故具有极好的抗氧活性, 因此, 它们可用作各种领域的抗氧剂。例如, 当电导涂层组合物含有用作抗氧剂的该酯(X V) 和其盐时, 该组合物的耐久性得到提高。它们还可用作食物, 油和脂肪的抗氧化剂。另外, 该酯(X V) 和其盐与金属盐(例如铁盐) 相组合用作除臭剂或脱氧剂, 和独自用作密封胶(例如丁基密封胶) 中的腐蚀抑制剂。

再者, 该糖型抗坏血酸酯(X V) 和其盐可用作有机合成的中间体。具体地说, 该酯(X V) 在4 位和5 位上有两个旋光活性的碳, 因此它可用于合成各种旋光活性产物, 例如天然化合物、药品、农用化学品或所有更重要的官能化合物。

现参照实施例进一步说明本发明。

对比实施例1

将含0.5 %胨、0.5 %酵母萃取物、1.0 %葡萄糖和0.1 % K_2HPO_4 的PYG培养基加入到200 ml的锥形烧瓶中，在120 °C蒸汽中消毒20分钟。将一铂环量的新鲜的绿脓假单胞菌 IFO 3448 细胞接种到该烧瓶中，上述细胞在加有2.0 %琼脂的PYG培养基制得的斜面培养基上在28 °C下生长2 天。在30 °C旋转震荡下培养24 小时，得到种子培养物。

在用Na OH将 pH值初步调节到7.0 且用0.45微米过滤器过滤细菌后，往PYG培养基中加入D- 葡萄糖二酸酯单钾盐（由Sigma公司生产）。将1 ml上述种子培养物移入含20ml该培养基的200ml 锥形烧瓶中，在30 °C震荡培养24小时。根据采用磺化的聚苯乙烯胶柱的高效液相色谱（由Shimadzu 公司生产7.9 mm×30cm的SCR- 101 H柱；流动相：稀硫酸，pH2.2；流速：0.5 ml/分钟；检测仪：差示衍射仪）分析，由此获得的液体培养基含9.02 mg/ml 的2-酮基- D- 葡萄糖二酸。

采用离心法从590 ml液态培养基中除去细胞，得到580 ml上清液。将上清液通过Amberline阳离子交换树脂。IR 120（H形式，200 ml）柱并用150 ml去离子水洗涤，以除去上清液中的阳离子，然后再将上清液通过活性炭（70ml）柱并用50ml去离子水洗涤，使上清液脱色。

用氢氧化钙调节780 ml脱色的流出液至 pH6.5，过滤以除去混浊，然后减压浓缩至约20ml，在浓缩液中生成白色无定形晶体。

在玻璃过滤器中收集晶体，用少量的冷水、甲醇洗涤，再用乙醚洗涤，然后减压干燥，得到5.04克含3.5 份水的2-酮基- D- 葡萄糖二酸二钙水合物。该晶体的分析数据表示如下：

熔点：152 —157 °C (分解)

$C_6H_6O_5Ca \cdot 3.5 H_2O$ 的元素分析(%)

计算值：C, 23.30 ; H, 4.24; Ca , 12.96

测定值：C, 23.15 ; H, 4.18; Ca , 14.00

比旋度： $[\alpha]_D^{25} = -11.0^\circ$ (C=1.075 % , 0.1N HCl,

溶解后立即测定)

$[\alpha]_D^{25} = +9.0^\circ$ (C=1.075 % , 0.1N HCl,

达到平衡后测定)

I R 光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr) :

3590, 3500, 3400- 2700(br) , 1650, 1600, 1430, 1380, 1360
1300, 1250, 1240, 1220, 1125, 1095, 1065, 1040, 1005, 995,
955 , 900 , 840 , 800 , 765 , 725 .

发现2-酮基- D- 葡萄糖二酸二钙的水合水的量会发生变化。元素分析研究表明盐的水合水在1 至4 范围内。

对比实施例2

往搅拌的5.0 g (0.0167mol) 2-酮基- D- 葡萄糖二酸二钙三水合物于250 ml丙酮的悬浮液中逐步加入2.5 ml浓硫酸。加完后，继续搅拌3 中时。用约20g Hyflo Super Cel (Johns-Manville , U. S. A.) 作为助滤剂滤去不溶性物质，然后用

约1000ml丙酮洗涤。

合并滤液和洗涤液，减压浓缩，用过滤法收集结晶的沉淀，用少量乙酸乙酯洗涤，然后在干燥器中干燥，得到3.80克无色针晶状的2,3-O-异亚丙基-2-酮基-D-葡萄糖二酸。产率为91.7%。

分析数据显示如下：

熔点：180—210℃（从丙酮/乙醚中重结晶，分解）

$C_7H_{12}O_8$ 的元素分析（%）

计算值：C，43.56；H，4.87

测定值：C，43.57；H，4.99

IR光谱（最大吸收， cm^{-1} ，KBr）：

3400，3300—2800，1750，1690

1H -NMR（ d_6 -DMSO， δ ）：

1.30（s，3H），1.39（s，3H），4.35—4.7（m，3H），8—10（br，3H）。

^{13}C -NMR（ D_2O ， δ ）：

25.3（q），25.5（q），76.7（d），86.7（d），111.8（s），116.7（s），170.4（s），173.0（s）

对比实施例3

将24.8g（0.1 mol）2,3-O-异亚丙基-2-酮基-D-葡萄糖二酸和50ml浓盐酸的混合物在50℃搅拌20分钟。得到的反应混合物减压下浓缩至干，向残留物中加入10ml蒸馏水，将得到的溶液通过借助于蒸馏水装填50ml特级活性炭的色谱柱（注册商标Shirasagi，

Takeda 化学工业有限公司生产)。

在用水洗脱后, 减压浓缩流出物。往残留物中加入少量二氯甲烷, 用过滤法收集得到的不溶性物质, 干燥, 得到19.0克粗的D-葡萄糖型抗坏血酸(D-赤-己-2-烯醇-1,4-内酯)水合物。纯度和产率分别为98.5%和90.0%。从无水乙腈中重结晶后得到纯的D-葡萄糖型抗坏血酸。分析数据显示如下:

熔点: 188 — 189 °C (分解)

$C_6H_6O_7$ 的元素分析 (%)

计算值: C, 37.91; H, 3.16

测定值: C, 37.80; H, 3.21

IR 光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3580, 3500, 3400-3000, 1770, 1720, 1690, 1590。

1H -NMR(d_6 - DMSO, δ):

4.42(d, 1 H), 4.95(d, 1 H), 6.5 — 9.5 (br, 2 H), 9.5 — 13 (br, 2 H)。

^{13}C -NMR(d_6 - DMSO, δ):

69.5 (d, 5-位C), 77.2 (d, 4-位C), 118.9 (s, 2-位C), 152.3 (s, 3-位C), 170.5 (s, 1-位C), 171.7 (s, 6-位C)。

对比实施例4

将500 克粗2-酮基-D-葡萄糖二酸二钙I 经高效液相色谱测定含85.1%或1.717mol二钙盐的三水合物($C_6H_6O_8Ca \cdot 3 H_2O$)

于1500ml蒸馏水的悬浮液在室温下搅拌，同时慢慢往其中滴加214.9 克(2.126 mol) 97%的硫酸，加完后，将混合物在室温下搅拌过夜。

滤出生成的不溶性物质并用1000ml蒸馏水洗涤。合并洗涤液和滤液，在55℃的水浴中减压浓缩至大约300 ml的量。冷却后，滤去生成的不溶性物质。将滤液在55℃的水浴中温热8 小时，减压浓缩。往浓缩物中加入200 ml蒸馏水，滤去不溶性物质。

将由此获得的溶液通过借助于蒸馏水填充300 ml特级活性炭的色谱柱(注册商标: Shirasagi, 由Takeda 化学工业有限公司生产)。用蒸馏水洗脱，减压浓缩流出物，用过滤法收集沉淀的晶体，干燥，得到第一批粗晶体。

再将滤液通过活性炭柱，减压浓缩流出物，用过滤法收集沉淀的晶体，干燥，得到第二批粗晶体。按与上面相同的方法再次处理滤液，得到第三批粗晶体。

合并第一、第二和第三批粗晶体并一起混合，得到247 克粗的D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物。纯度和产率分别为96.8%和81.1 %。

采用从蒸馏水中重结晶的方法得到纯的D- 葡萄糖型抗坏血酸一水合物。分析数据显示如下：

熔点: 134 - 138 °C (分解)

$C_6H_8O_8$ 的元素分析(%)

计算值: C, 34.63 ; H, 3.87

测定值: C, 34.52 ; H, 3.89

I R 光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr) :

3580, 3500, 3400- 3000, 1770, 1720, 1690, 1590。

为了从D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物中除去结晶水, 可采用从无水有机溶剂中重结晶或减压干燥的方法。但最好采用下述共沸脱水法。

将100 ml乙腈加入10.0g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物中。常压下从混合物中蒸出乙腈, 同时往混合物中继续加入与蒸出的乙腈量相等的乙腈, 以这种方法总计蒸出250 ml乙腈。在蒸馏乙腈时, 无水D- 葡萄糖型抗坏血酸开始沉淀。蒸完乙腈后, 用过滤法收集沉淀, 干燥, 得到8.8 g D- 葡萄糖型抗坏血酸, 产率为96.3%, 该产物具有完全相同的熔点、I R 光谱、 ^1H -NMR 光谱、 ^{13}C -NMR 光谱和在高效液相色谱的停留时间。

对比实施例5

按日本专利公开60-69079号的说明, 将D- 异抗坏血酸与丙酮反应, 得到5,6-O- 异亚丙基- D- 异抗坏血酸。

熔点: 167 - 169 $^{\circ}\text{C}$ (从乙腈中重结晶, 分解)

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_6$ 的元素分析(%)

计算值: C, 50.00 ; H, 5.60

测定值: C, 50.10 ; H, 5.85

I R 光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr) :

3550- 2300, 1760, 1565, 1650。

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ) :

1.32 (s, 3 H), 4.20-4.55 (m, 1 H), 4.82 (d, J = 3 Hz, 1 H), 大约9 (br, 2 H)

对比实施例6

将86.5g 5,6-O-异亚丙基-D-异抗坏血酸溶于400 ml 二甲亚砜中, 搅拌下往生成的溶液中逐步加入110.6 g 碳酸钾。将106.3 g 苄基氯滴加到混合物中并在室温下搅拌24小时。

反应完成后, 往反应混合物中加入2 升水, 共计用1 升二氯甲烷分三次萃取混合物。用水洗涤萃取液, 用硫酸钠干燥。从萃取液中蒸除溶剂, 残留物经用氯仿作溶剂的硅胶色谱提纯, 得到88.3g 油状的2,3-二-O-苄基-5,6-O-异亚丙基-D-异抗坏血酸, 产率为55.7 %。

$C_{23}H_{24}O_6$ 的元素分析(%)

计算值: C, 69.68 ; H, 6.10

测定值: C, 69.50 ; H, 6.18

1H -NMR ($CDCl_3$, δ):

1.31 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 3.6-4.9 (m, 2H), 4.1-4.4 (m, 1 H), 4.70 (d, 1 H), 5.0-5.3 (m, 4 H), 7.1-7.4 (m, 10H)。

对比实施例7

将1 升0.1 N盐酸加入39.6g 2,3-二-O-苄基-5,6-O-异亚丙基-D-异抗坏血酸中, 混合物在80℃加热2 小时。用氯仿萃

取反应混合物二次，每次用0.5升。用水洗涤萃取液，用硅酸钠干燥。蒸去溶剂，残留物经用氯仿作为溶剂的硅胶色谱提纯，得到29.4g 油状的2,3-二-O-苄基-D-异抗坏血酸，产率为82.5%。

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜)

3600-3100, 1760, 1670。

^1H -NMR (CDCl_3 , δ):

3.4-4.2 (m, 5 H), 4.7 (d, 1 H), 5.0 (s, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 7.1-7.4 (m, 10 H)。

对比实施例8

往15.0g D-葡萄糖型抗坏血酸、20.55g 2,2-二甲氧基丙烷和150 ml丙酮的混合物中加入三滴浓硫酸，将混合物在室温下搅拌4小时。反应完成后，往混合物中加入少量的吡啶(约10滴)，蒸除沸点低的物质，残留物经采用乙酸乙酯作溶剂的硅胶色谱提纯，从流出的中除去溶剂，得到固体物质。用丙酮/二氯甲烷(1/10)对该固体物质进行重结晶，得到16.1g 5,6-O-异亚丙基-D-葡萄糖型抗坏血酸，产率为88.7%。

熔点: 162-163 $^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_7$ 的元素分析(%)

计算值: C, 46.96; H, 4.38

测定值: C, 46.84; H, 4.32

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3300, 3200, 1775, 1750, 1700, 1670。

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ) :

1.58(s , 6 H) , 4.97(s , 2 H) 。

OH基太宽以致于不能测定。

对比实施例9

往0.40g L- 葡萄糖型抗坏血酸、1.09g 2,2-二甲氧基丙烷和10ml丙酮的混合物中加入一滴浓硫酸,得到的混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后,往混合物中加入4滴吡啶,蒸除沸点低的物质。然后将残留物经采用乙酸乙酯作溶剂的硅胶色谱提纯,从流出物中除去溶剂,得到的产物用乙酸乙酯/二氯甲烷(1/10)重结晶,得到0.231g 5,6-O-异亚丙基-L-葡萄糖型抗坏血酸,产率为47.7%。

熔点: 158 - 159 $^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_7$ 的元素分析(%)

计算值: C, 46.96 ; H, 4.38

测定值: C, 46.42 ; H, 4.33

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr) :

3500- 3100, 1765, 1705。

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ) :

1.47(s , 3 H) , 1.55(s , 3 H) , 4.95(m , 2 H) 。

OH基太宽以致于不能测定。

对比实施例10

将3.0 g D- 葡萄糖型抗坏血酸、60ml环己酮二甲缩醛和3 滴浓硫酸的混合物在室温下搅拌过夜。从反应混合物中蒸除低沸点物质，残留物经采用二氯甲烷/ 乙酸乙酯作为溶剂的硅胶色谱提纯，从流出物中蒸除溶剂。用二氯甲烷/ 正己烷对得到的产物进行重结晶，得到1.53g 5,6-O- 亚环己基- D- 葡萄糖型抗坏血酸0.5 水合物，产率为34.7%。

熔点：80—85℃

$C_{12}H_{14}O_7 \cdot 0.5 H_2O$ 元素分析(%)

计算值：C, 51.61 ; H, 5.41

测定值：C, 51.48 ; H, 5.18

I R 光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr) :

3500—3100, 1770, 1690。

1H - NMR (d_6 - DMSO, δ) :

1.20—2.00(m , 10H) , 5.06(s , 2 H) , 大约8.5 (br, 1 H) , 大约, 11.1(br, 1 H)

对比实施例11

将2.00g 5,6-O- 异亚丙基- D- 葡萄糖型抗坏血酸溶于15ml二甲亚砜中。往生成的溶液中加入1.20g 碳酸钾，然后滴加1.49g 苄基溴，混合物在室温下搅拌1 小时。

反应完成且用过滤法去除残留的不溶性盐后，将200 ml水加入滤液中，该滤液然后用二氯甲烷萃取3 次。萃取液用水洗涤4 次，

干燥，减压浓缩。残留物经用乙酸乙酯/正己烷(1/1)作溶剂的硅胶色谱提纯，得到1.67g 3-O-苄基-5,6-O-异亚丙基-D-葡萄糖型抗坏血酸，为糊状物，产率为59.9%。

产物在乙醚/正己烷(1/4)中部分结晶，得到0.55g晶体。

熔点：137—139℃

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr)：

3430, 1805, 1770, 1705。

^1H -NMR (CDCl_3 , δ)：

1.55(s, 6H), 4.81(d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 5.00(d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 5.40(br, OH), 5.51(s, 2H), 7.38(s, 5H)。

质谱(m/e)

320 (M^+)

对比实施例12

将10.00g 5,6-O-异亚丙基-D-葡萄糖型抗坏血酸溶于130 ml二甲亚砜。往得到的溶液中加入13.2g 碳酸钾，然后滴加11.0g 苄基氯，所得混合物在室温下搅拌16小时。

反应完成后，用过滤法除去残留的不溶性盐，并将800 ml水加入滤液中。滤液用二氯甲烷萃取三次。萃取液用水洗涤4次，干燥，减压浓缩。残留物经用乙酸乙酯/正己烷(1/2)作为溶剂的硅胶色谱提纯，得到6.22g 2,3-二-O-苄基-5,6-O-异亚丙基-D-葡萄糖型抗坏血酸，为油状物，产率为34.9%。

IR 光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

1800-1760, 1670。

^1H -NMR (CDCl_3 , δ):

1.53(s, 6 H), 4.77(d, 1 H, $J=2\text{ Hz}$), 4.96
(d, 1 H, $J=2\text{ Hz}$), 5.14(s, 2 H), 5.19(s, 1 H),
5.23(s, 1 H), 7.07-7.43(m, 10H)。

— 质谱(m/e)

410 (M^+), 395。

对比实施例13

将3.0 g 5,6-O-异亚丙基-D-葡萄糖型抗坏血酸溶于20ml二甲亚砜。往得到的溶液中加入4.49g 碳酸钾, 混合物在室温下搅拌以释放出二氧化碳。大约5 分钟后, 将4.48g 苄基溴滴加到反应混合物中, 然后在室温下搅拌混合物2 小时。

反应完成后, 用过滤法除去形成的不溶性物质, 将滤液倒入约30ml冰水中, 接着用约200 ml二氯甲烷萃取。萃取液用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 用减压蒸馏除去溶剂的方法浓缩。残留物经用乙酸乙酯/正己烷(1/2) 作溶剂的硅胶色谱提纯, 得2.36g 油状的2,3-二-O-苄基-5,6-O-异亚丙基-D-葡萄糖型抗坏血酸, 产率为44.5%。

对比实施例14

将10.0g 2,3-二-O-苄基-D-异抗坏血酸溶于300 ml二

恶烷/水(1/2)中,往其中加入10g 5% Pd/C,接着在60℃加热。以900 ml/分钟的速率往混合物中鼓入空气,同时往混合物中加入碳酸氢钠水溶液以通过pH控制仪保持混合物的pH值在7左右。

反应4小时后,通过过滤从反应混合物中除去催化剂,用少量二恶烷/水洗涤,并合并洗涤液和滤液。减压浓缩滤液,通过过滤收集所得的沉淀并用少量乙酸乙酯洗涤,得到5.4克白色粉末。

将所得粉末溶于200 ml水中,用60ml乙酸乙酯洗涤溶液。将稀盐酸加入水层中以调节pH至约2-3,用乙酸乙酯萃取水层2次,每次用量为120 ml。萃取液用水洗涤,用无水硫酸钠干燥并用减压蒸馏除去溶剂的方法浓缩。用热水重结晶所得固体,得到3.66g 2,3-二-O-苄基-D-葡萄糖型抗坏血酸,产率为35.2%。

熔点: 123-124 °C (分解)

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3400, 1770, 1740, 1680,

^1H -NMR (CDCl_3 , δ):

4.67(d, 1H), 5.06(s, 3H), 5.15(s, 2H), 大约6.5(br, 2H), 7.1-7.4(m, 10H)。

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, δ):

69.1(d), 72.9(t), 73.9(t), 76.6(d), 121.4(s), 127.3(d), 128.2, 128.4(d), 128.5, 128.7(d), 135.6(s), 136.2(s), 156.8(s), 168.8(s), 171.0(s)。

实施例1

将22.2g D- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯单水合物溶于200 ml二甲亚砜中，搅拌下，往得到的溶液中逐步加入18.0g 碳酸钾。将27.9g 苄基氯滴加到混合物中并在室温下搅拌24小时。

反应完成后，往反应混合物中加入500 ml冰水，用2 升乙醚，再用500ml 乙酸乙酯萃取混合物。合并萃取液，用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，用减压蒸馏除去溶剂的方法浓缩。残留物经采用氯仿作溶剂的硅胶色谱提纯，得到24.1g 油状的2,3-二- O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸，产率为62.6%。

IR 光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜) :

3450, 1760, 1690, 1675。

^1H - NMR (CDCl_3 , δ) :

3.63(s , 3 H) , 4.6 - 4.8 (m , 1 H) , 5.05-5.3 (m, 5 H) , 大约6.5 (br, 1 H) , 7.2 - 7.6 (m , 10H) 。

对比实施例15

将56.15 g 2,3-二- O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯加入110 ml 2 N盐酸中和200ml 乙腈的混合物中，然后回流8 小时。

反应完成后，浓缩反应混合物至干。将少量正己烷/ 乙酸乙酯加入残留物中，用过滤法除去残留的不溶性物质，干燥，得到38.2g 2,3-二- O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸，产率为70.6%。

对比实施例16

将4.07g 2,3-二-O-苄基-5,6-O-异亚丙基-D-葡萄糖型抗坏血酸在20ml 水/乙酸(1/1)的混合物中于60℃下加热1.5小时。

反应完成后,减压浓缩反应混合物,用乙酸乙酯/正己烷对残留物进行重结晶,得到3.50g 2,3-二-O-苄基-D-葡萄糖型抗坏血酸,产率为94.0%。

对比实施例17

将7.13g 2,3-二-O-苄基-L-抗坏血酸溶于250 ml 二噁烷和水(1/2)的混合物中,往其中加入7 g 5% Pd/C,接着在60℃加热。以900 ml/分的速率往混合物中鼓入空气,同时往混合物中加入NaHCO₃水溶液,通过pH控制仪保持混合物的pH值在7左右。

反应5小时后,用过滤法从反应混合物中除去催化剂,用少量二噁烷/水洗涤,合并洗涤液和滤液。减压浓缩滤液,用过滤收集生成的沉淀,用少量乙酸乙酯洗涤,得到4.8 g 无色粉末。

将粉末溶于150 ml水中,用60ml乙酸乙酯洗涤溶液。分离出水层,往其中加入稀盐酸以调节水层的pH值至约1-2。然后用乙酸乙酯萃取水层二次,每次用120ml。萃取液用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,用减压蒸馏除去溶剂的方法浓缩。用氯仿作溶剂的硅胶色谱对所得的残留物提纯,得到4.20g 油状的2,3-二-O-苄基-L-葡萄糖型抗坏血酸,产率为56.1%。

$C_{20}H_{18}O_7 \cdot 0.2 H_2O$ 元素分析(%)

计算值: C, 64.24; H, 4.96

测定值: C, 64.21; H, 4.98

IR 光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3550-3150, 3060, 3040, 2950-2750, 1760, 1735, 1680, 1660。

1H -NMR (d_6 -DMSO, δ):

4.30(d, 1H), 4.95(s, 2H), 5.20(d, 1H), 5.25(q, 2H), 7.20-7.45(m, 5H)。

OH和COOH质子的信号太宽以致于不能测定。

实施例2

将196 g L-葡萄糖型抗坏血酸单水合物、5 ml浓盐酸和800ml甲醇的混合物加热回流4小时。反应完成后,减压蒸除低沸点的物质,得到粘液状的粗的L-葡萄糖型抗坏血酸甲酯。将粗产物溶于800 ml二甲亚砜中,往得到的溶液中加入276 g 碳酸钾和242 g 苄基氯,接着在室温下搅拌16小时。

反应完成后,将约500ml水加入反应混合物中,用二氯甲烷萃取混合物3次,总用量3升、用无水硫酸钠干燥萃取液,用减压蒸除溶剂的方法浓缩。分离得到的残留物,用二氯甲烷作溶剂的硅胶色谱提纯,得到48.7g 3-O-苄基-L-葡萄糖型抗坏血酸甲酯(总产率17.6%)和142g 2,3-二-O-苄基-L-葡萄糖型抗坏血酸甲酯(总产率为39.2%),这两种产物均为油状物。

这两种酯的分析数据显示如下:

3-O- 苄基- L- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯:

$C_{14}H_{14}O_7$ 元素分析(%)

计算值: C, 57.14 ; H, 4.80

测定值: C, 56.87 ; H, 4.53

I R 光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3600- 3100, 3050, 1760, 1690。

1H - NMR ($CDCl_3$, δ):

2.94(d , 1 H) , 3.87(s , 3 H) , 4.50(m , 1 H) ,
4.88(br, 1 H) , 4.99(d , 1 H) , 5.38-5.55(q , 2 H) ,
7.2 -7.45(m , 5 H) 。

2,3-二- O- 苄基- L- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯:

$C_{21}H_{20}O_7$ 的元素分析(%)

计算值: C, 65.62 ; H, 5.24

测定值: C, 65.68 ; H, 5.32

I R 光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3600- 3200, 3100- 2850, 1760, 1680。

1H - NMR ($CDCl_3$, δ):

2.95(d , 1 H) , 3.84(s , 3 H) , 4.35-4.50(q ,
1 H) , 4.94(d , 1 H) , 5.09(s , 2 H) , 5.05-5.35(q ,
2 H) , 7.20-7.40(m , 10H) 。

对比实施例18

往122 g 2,3-二-O-苄基-L-葡萄糖型抗坏血酸甲酯于500 ml乙腈的溶液中加入200 ml 3 N盐酸, 所得溶液加热回流6小时。

反应完成后, 减压浓缩反应混合物, 用氯仿作溶剂的硅胶色谱提纯残留物, 得到79 g 2,3-二-O-苄基-L-葡萄糖型抗坏血酸, 产率为67.2%。

对比实施例19

往25.0 g 2,3-二-O-苄基-D-葡萄糖型抗坏血酸、20 ml无水乙酸和200 ml二氯甲烷的混合物中加入一滴浓硫酸, 所得混合物在室温搅拌15小时。

反应完成后, 减压浓缩除去沸点物质, 用二氯甲烷/甲醇(95/5)作溶剂的硅胶色谱对所得残留物提纯, 得到23.75 g 2,3-二-O-苄基-5-乙酰基-D-葡萄糖型抗坏血酸, 产率为85.3%。

熔点: 85—92°C

$C_{22}H_{20}O_8$ 元素分析(%)

计算值: C, 64.07; H, 4.89

测定值: C, 63.97; H, 4.95

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3200, 1770, 1760, 1745, 1660

1H -NMR ($CDCl_3$, δ):

2.09(s, 3 H), 5.09(s, 2 H), 5.12(d, 1 H),

5.18(s , 2 H) , 5.56(d , 1 H) , 7.05—7.41(m, 10H) 。

COOH峰太宽以致于不能测定。

实施例3

往4.26g 2,3-二- O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯于40ml 二氯甲烷的溶液中加入1.81g 乙酸酐, 再加入1 滴浓硫酸, 所得混合物在室温搅拌4 小时。

反应完成后, 减压蒸除低沸点物质, 用乙酸乙酯/ 正己烷 (1/2) 作溶剂的硅胶色谱对所得残留物提纯, 得到4.39g 油状的2, 3-二- O- 苄基-5- O- 乙酰基- D- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯, 产率为92.9%。

IR 光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜) :

1780- 1740, 1680。

^1H - NMR (CDCl_3 , δ) :

2.11(s , 3 H) , 3.52(s , 3 H) , 5.12(s , 1 H) , 5.14(1 H) , 5.17(s , 2 H) , 5.57(d, 1 H, $J=3\text{ Hz}$) , 7.06—7.40(m , 10H) 。

质谱(m/e)

426 (M^+) , 335 , 320 , 250 。

实施例4

往2.06g 2,3-二- O- 苄基- 5-乙酰基- D- 葡萄糖型抗坏血酸于30ml乙醚的溶液中加入少量重氮甲烷的乙醚溶液。直到黄色重氮

甲烷开始留在反应混合物时停止反应。

往反应混合物中加入少量乙酸以消除黄色，然后减压蒸除溶剂时，得到2.14g 2,3-二- O- 苄基-5- O- 乙酰基- D- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯，产率为100 %。

实施例5

往10.0g 2,3-二- O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸于20ml二甲基甲酰胺的溶液中加入5.58 g碳酸钠，然后再加入14.78g叔丁基溴，接着在40℃搅拌16小时。

反应完成后，加入500ml 乙乙和80ml水以获得乙醚萃取液。用水洗涤乙醚萃取液，干燥，减压蒸除乙醚。用二氯甲烷/ 乙酸乙酯(1/1) 作溶剂的硅胶色谱提纯残留物。产物用二氯甲烷/ 正己烷重结晶，得到2.66g 2,3-二- O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸叔丁酯，产率为23.1%。

熔点：103 -105 °C

$C_{24}H_{26}O_7$ 元素分析(%)

计算值：C, 67.59 ; H, 6.15

测定值：C, 67.65 ; H, 6.17

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr) :

3500, 1770, 1720, 1680。

1H - NMR ($CDCl_3$, δ) :

1.33(s , 9 H) , 3.00(m , 1 H) , 4.45(t , 1 H) ,
4.94(m , 1 H) , 5.11(s , 4 H) , 7.37(s , 10H) 。

实施例6

往792mg 2,3-二-O-苄基-5-乙酰基-D-葡萄糖型抗坏血酸于40ml无水二氯甲烷的溶液中加入844mg 二苯二溴磷,混合物在室温搅拌5分钟。然后将3.76g 苯酚加入混合物中,将混合物搅拌10分钟,然后加入158 mg吡啶,接着在室温下再搅拌10小时,再放置过夜。

反应完成后,加入二氯甲烷和水以获得有机萃取液。干燥萃取液,减压蒸除溶剂。用氯仿作溶剂的硅胶色谱对残留物提纯,得到720 g 油状的2,3-二-O-苄基-5-乙酰基-D-葡萄糖型抗坏血酸苯酯,产率为73.8%。

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

1780, 1765, 1750, 1675。

^1H -NMR (CDCl_3 , δ):

2.17(s , 3 H) , 5.15(s , 2 H) , 5.23(s , 2 H) ,
5.30(d , 1 H) , 5.79(d , 1 H) , 6.60—7.40(m, 15H) 。

实施例7

将300mg 2,3-二-O-苄基-5-乙酰基-D-葡萄糖型抗坏血酸苯酯溶于2 N盐酸和乙腈(1/9) 的混合物中,所得溶液在80℃搅拌4 小时。

反应完成后，减压蒸除乙腈，加入乙醚和水以获得乙醚萃取液。干燥萃取液，减压蒸除乙醚。用氯仿作溶剂的硅胶色谱对残留物提纯，得到50mg油状的2,3-二-O-苄基-D-葡萄糖型抗坏血酸苯酯，产率为18.1%。

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3650-3200, 1770, 1765, 1675。

^1H -NMR (CDCl_3 , δ):

2.93(d, 1H), 4.85(dd, 1H), 4.92-5.33(m, 5H), 6.55-7.43(m, 15H)。

实施例8

往3.17g 2,3-二-O-苄基-5-O-乙酰基-D-葡萄糖型抗坏血酸于80ml无水二氯甲烷的溶液中加入3.38g 二溴三苯正膦，混合物在室温下搅拌10分钟。然后往混合物中加入9.93g 对-甲氧基苯酚，将混合物搅拌10分钟，再逐步加入0.65ml吡啶，接着在室温下搅拌1小时，放置过夜。

反应完成后，将100 ml水加入反应混合物中，用二氯甲烷萃取混合物3次。用无水硫酸钠干燥萃取液，减压蒸除其中的溶剂。由此获得的残留物经采用氯仿作溶剂的硅胶色谱提纯，得到1.31g油状的2,3-二-O-苄基-5-O-乙酰基-D-葡萄糖型抗坏血酸对甲氧基苯酯，产率为31.6%。

IR 光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

1770- 1750, 1680

^1H - NMR (CDCl_3 , δ):

2.16(s , 3 H) , 3.76(s , 2 H) , 5.15(s , 2 H) ,
5.22(s , 2 H) , 5.29(d , 1 H) , 5.77(d , 1 H) , 6.67
(s , 4 H) , 7.10-7.46(m , 10H) 。

实施例9

将1.02g 2,3-二- O- 苄基-5- O- 乙酰基- D- 葡萄糖型抗坏
血酸对甲氧基苯酯溶于2 ml 2N盐酸和18ml乙腈的混合物中, 溶液
在80℃搅拌8 小时。

反应完成后, 蒸除乙腈, 将80ml水加入反应混合物中。用乙醚
萃取混合物3 次, 用硫酸镁干燥乙醚萃取液, 接着蒸除乙醚。残留
物经采用氯仿作溶剂的硅胶色谱提纯, 得到510mg 油状的2,3-二-
O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸对甲氧基苯酯, 产率为49.0%。

IR 光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3700- 3150, 1780- 1740, 1675。

^1H - NMR (CDCl_3 , δ):

2.95(d , 1 H) , 3.77(s , 3 H) , 4.83(dd , 1 H) ,
4.93-5.30(m , 5 H) , 6.65(d , 4 H) , 7.10-7.43(m ,
10H) 。

实施例10

在室温和搅拌条件下, 往6.0 g 2,3-二-O-苄基-D-葡萄糖型抗坏血酸于35ml二甲基甲酰胺的溶液中加入1.79g 碳酸钾。在停止放出二氧化碳气体后, 将5.40g 十八烷基溴加入混合物中。将混合物在50℃搅拌7小时。

反应完成后, 将水加入反应混合物中, 用总量为500 ml的乙醚萃取混合物3次。乙醚萃取液用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压蒸除乙醚。残留物经采用乙酸乙酯/正己烷(1/3)作溶剂的硅胶色谱提纯, 得到8.16g 2,3-二-O-苄基-D-葡萄糖型抗坏血酸正十八烷基酯, 产率为80.9%。

熔点: 42—42.5℃ (用甲醇重结晶)

$C_{38}H_{54}O_7$ 元素分析(%)

计算值: C, 73.28; H, 8.74

测定值: C, 73.29; H, 8.79

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3500, 1770, 1740, 1680。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ):

0.75—0.95(t, 3H), 1.0—1.5(m, 32H), 2.94(d, 1H), 3.95(t, 2H), 4.5—4.62(m, 1H), 4.95—5.15(m, 1H+4H), 7.0—7.4(m, 10H)。

对比实施例20

将5.73g 2-酮基-D-葡萄糖二酸二钙悬浮于400 ml甲醇中, 往

悬浮液中加入2.4g硫酸，加热回流混合物90分钟。

反应完成后，往反应混合物中加碳酸氢钠直到混合物呈中性，然后用过滤法除去不溶性的硫酸钙和碳酸氢钠。减压浓缩滤液，往浓缩物中加入丙酮，过滤除去其中不溶性的盐。从滤液中减压蒸除溶剂，将水加入滤液中，接着冷却干燥，得到2.1 g 浆状2-酮基-D- 葡萄糖二酸二甲酯，产率为44.5%。

IR光谱(最大吸收, cm^{-1} , 液膜) :

3600- 3200, 1760- 1720, 1630。

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ) :

3.62(s , 3 H) , 3.65(s , 3 H) , 3.9 — 4.2 (m , 3 H) , 5.6 (br, 2 H) , 6.8 (br, 1 H) 。

^{13}C - NMR (d_6 - DMSO, δ) :

51.53 (d) 52.02 (q) , 76.64 (d) , 77.89 (d) , 78.24 (d) , 79.03 (d) , 79.69 (d) , 82.61(d) , 99.99 (s) , 103.85 (s) , 168.59(s) , 169.25(s) , 169.90 (s) , 170.35 (s) 。

对比实施例21

将100g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物溶于1 升甲醇中。往溶液中加入3 滴浓硫酸，在水浴中将混合物加热回流5 小时)。

反应完成后，减压蒸馏除去低沸点物质，并将300ml 二氯甲烷加到浓缩物中。逐渐形成结晶。在冰箱内放置过夜，然后过滤收集生成的沉淀物，用少量乙醚洗涤，并减压干燥，得到101.9g D- 葡

糖型抗坏血酸甲酯单水合物, 产率为95.5%

熔点: 76.5~77.5℃ (用甲醇/二氯甲烷(1/1)重结晶)

元素分析 (%): $C_7H_8O_7 \cdot H_2O$

计算值: C, 37.85; H, 4.54

实测值: C, 37.75; H, 4.57

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3560, 3500~3100(br), 1760~1740, 1690

1H -NMR (d_6 -DMSO, δ):

3.63 (s, 3H), 4.50 (d, 1H, $J=3Hz$),

4.93 (d, 1H, $J=3Hz$), 大约6~9 (br, 3H)。

对比实施例22

向4.0g甲基碘, 1.46g D-葡萄糖型抗坏血酸单水合物和10ml二甲基甲酰胺的混合物中边搅拌边加入1.07g 碳酸钾, 在室温下反应过夜。

反应完成后, 减压浓缩反应混合物。将5ml 水加到浓缩物中, 然后用稀盐酸中和该混合物。再用300ml 乙醚提取混合物三次。用水洗涤乙醚提取物, 用硫酸钠干燥, 并减压蒸馏除去乙醚得到固体物质。用甲醇/二氯甲烷将固体重结晶, 得到0.47g D-葡萄糖型抗坏血酸甲酯单水合物, 产率为30.2%。

对比实施例23

将4.03g 2,3-二-O-苄基-5-乙酰-D-葡萄糖型抗坏血酸甲

酯溶于40ml甲醇中，加入200mg 2 % Pd/C，在常温、常压下进行氢化反应。

反应完成后，经过滤从反应混合物中除去催化剂，蒸馏除去甲醇，得到结晶固体。用乙酸乙酯/正己烷(2/1)将固体重结晶，得到2.18g 5-O-乙酰-D-葡萄糖型抗坏血酸甲酯，产率为93.1%。

熔点: 135.5~143 °C

元素分析 (%): $C_9 H_{10} O_8$

计算值: C, 43.91; H, 4.09

实测值: C, 43.81; H, 4.04

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3370, 3200~2950, 1765, 1730, 1670

1H -NMR (d_6 -DMSO, δ):

2.11 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.16 (d, 1H, $J=3Hz$)

5.47 (d, 1H, $J=3Hz$), OH太宽, 无法测定。

对比实施例24

将10.2g D-葡萄糖型抗坏血酸甲酯单水合物溶于150ml 甲醇中，用冰水冷却。将1.8g氢氧化钠溶于70ml甲醇中的溶液加到上述溶液中。

反应完成后，通过减压蒸馏从反应混合物中除去甲醇，并将200ml 丙酮加到浓缩物中，得到沉淀物。过滤收集沉淀并减压干燥，得到10.3g D-葡萄糖型抗坏血酸甲酯的钠盐，产率为91.5%。

熔点: 大约为110 °C (分解)

元素分析 (%): $C_7 H_7 O_7 Na \cdot H_2O$

计算值: C, 34.44; H, 3.72

实测值: C, 34.20; H, 3.80

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3700~2800, 1740, 1630~1590。

对比实施例25

将10.0g D- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯单水合物溶于200ml 甲醇中, 在搅拌下将6.4g 氢氧化钡八水合物于200ml 甲醇中的溶液滴加到上述溶液中。过滤除去不溶物后, 浓缩滤液形成沉淀。将300ml 丙酮加到浓缩物中, 过滤收集沉淀, 用丙酮洗涤, 并干燥, 得到9.7g D- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯的钡盐, 产率为74.4%。

熔点: 大约为150 °C (分解)。

元素分析 (%): $C_7 H_7 O_7 Ba \cdot 0.5H_2O$

计算值: C, 29.01; H, 3.13

实测值: C, 28.92; H, 3.09

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3700~2500(br), 1750(sh), 1740(sh), 1730, 1720(sh),
1600 (极强)。

对比实施例26

将0.5ml 浓盐酸加到10.0g L- 葡萄糖型抗坏血酸于400ml 甲醇的溶液中, 并将混合物加热回流3 小时。

反应完成后, 通过减压蒸馏从反应混合物中除去甲醇, 得到糊状物, 该糊状物在室温放置过夜后变为半固体状物。将该物质溶于热的乙酸乙酯中, 并重结晶, 得到L- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯0.5 水合物, 产率为61.5%。

熔点: $100 \sim 101^{\circ}\text{C}$ (分解)

元素分析 (%): $\text{C}_7 \text{H}_8 \text{O}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 39.45; H, 4.26

实测值: C, 39.30; H, 4.25

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3520, 3500~3000(br), 1765, 1750, 1735, 1690, 1670

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

3.70 (s, 3H), 4.43(br, 1H), 4.95 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$),

5.73 (br, 1H), 8.4 (br, 1H), 11.1(br, 1H)。

对比实施例27

将10.4g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物, 30ml乙二醇和1 滴浓硫酸的混合物在 100°C 的油浴上搅拌加热4 小时。

用丙酮/ 水(1/1) 作洗脱剂对1/10所得的反应混合物进行活性炭层析, 收集含有产物的部分, 并用400ml Sephadex G-10 纯化。然后减压浓缩, 得到0.85g D- 葡萄糖型抗坏血酸 β - 羟基乙酯0.5 水合物粉末, 产率为69.9%。

元素分析 (%): $\text{C}_8 \text{H}_{10} \text{O}_8 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 39.51; H, 4.56

实测值: C, 39.91; H, 4.76

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3600~2800, 1770~1740, 1700~1670

^1H -NMR (d_6 -DMSO, δ):

3.3~3.7 (t, 2H), 3.8~4.3 (t, 2H),

4.50 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 4.97 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$),

大约4~7 (br, 3H), 大约11.0 (br, 1H)。

对比实施例28

将10.4g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物, 200ml 异丙醇和1 滴浓硫酸的混合物在搅拌和加热条件下回流4 小时。

减压浓缩生成的反应混合物, 并将残余物溶于500ml 乙酸乙酯中, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥后, 通过减压蒸馏从混合物中除去溶剂, 用乙酸乙酯/ 二氯甲烷作溶剂将残余物进行硅胶层析, 得到8.5g D- 葡萄糖型抗坏血酸异丙酯单水合物的油状物, 产率为67.8%。

元素分析 (%): $\text{C}_9 \text{H}_{12} \text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 43.20; H, 5.64

实测值: C, 43.21; H, 5.59

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3600~3000 (br), 1760 (sh), 1740, 1720, 1690

^1H -NMR (d_6 -DMSO, δ):

1.05~1.3 (6H), 4.03 (q, 1H, $J=7\text{Hz}$),

4.43(d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 4.87(d, 1H, $J=3\text{Hz}$),
6.4 ~ 8.5(br, 2H), 大约11.0 (br, 1H)。

对比实施例29

在搅拌下将1.52g 碳酸钾加到3.4g异丙基碘, 2.08g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物和30ml二甲亚砜的混合物中, 在室温下反应15小时。

反应完成后, 将反应混合物加到70ml水中, 用稀盐酸中和, 并用总共500ml 乙酸乙酯提取三次。用水洗涤提取物, 用无水硫酸钠干燥之, 并通过减压蒸馏除去溶剂。然后用乙酸乙酯作溶剂将残余物进行硅胶层析, 得到0.25g D- 葡萄糖型抗坏血酸异丙酯单水合物, 产率为10.0%。

对比实施例30

将10.4g D- 葡萄糖型抗坏血酸, 200ml 烯丙醇和1 滴浓硫酸在105 ~ 110 °C的油浴上加热回流6 小时。

反应完成后, 减压浓缩反应混合物, 并用乙酸乙酯作溶剂将残余物进行硅胶层析, 得到10.1g D- 葡萄糖型抗坏血酸烯丙酯的油状物, 产率为87.7%。

元素分析 (%): $\text{C}_7 \text{H}_{10} \text{O}_7$

计算值: C, 46.96; H, 4.38

实测值: C, 47.24; H, 4.70

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3600~2800(br), 1760~1680(br)

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

4.4 ~4.7 (m, 3H), 4.92 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$),

5.1 ~5.5 (m, 2H), 5.5~6.2 (m, 1H+1H),

大约8.3(br, 1H), 大约11.1 (br, 1H)。

对比实施例31

将10.4g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物, 25ml 烯丙醇和1 滴浓硫酸的混合物在120 ~130 $^{\circ}\text{C}$ 的油浴上加热回流4 小时。

反应完成后, 减压蒸馏除去低沸点物。用乙酸乙酯作溶剂将残余物进行硅胶层析, 得到8.3g D- 葡萄糖型抗坏血酸烯丙酯0.5 水合物的油状物, 产率为70%。

元素分析 (%): $\text{C}_9 \text{H}_8 \text{O}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 45.58; H, 3.82

实测值: C, 45.74; H, 4.13

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3600~2800(br), 1770~1740(br), 1730~1670(br)

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

3.5 ~3.35(1H), 4.57 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$),

4.6 ~4.8 (2H), 4.95 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$),

5.0 ~6.6(br, 1H), 大约 8 (br, 1H)

大约11.1 (br, 1H)。

对比实施例32

将10.4g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物, 50ml异丁醇和1 滴浓硫酸的混合物边搅拌边加热回流4 小时。

反应完成后, 减压浓缩反应混合物, 并将残余物溶于500ml 乙酸乙酯中, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 然后用乙醚/ 乙酸乙酯将残余物重结晶, 得到9.0g D- 葡萄糖型抗坏血酸异丁酯, 产率为73.1%。

熔点: 131 ~132 °C

元素分析 (%): $C_{10}H_{14}O_7$

计算值: C, 48.78; H, 5.73

实测值: C, 48.77; H, 5.79

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3600~3000, 1760, 1750(sh), 1710, 1685

1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

0.90(d, 6H, $J=6Hz$), 1.65~2.05(m, 1H),

3.86(d, 2H, $J=6Hz$), 4.51(d, 1H, $J=3Hz$),

4.95(d, 1H, $J=3Hz$), OH太宽, 无法测定。

对比实施例33

将2.38g 2,3- 二- O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸叔丁酯溶于80ml乙酸乙酯中, 将200mg 5 % Pd/C 加到该溶液中, 然后在常温, 常压下进行氢化反应。

反应完成后, 经过滤从反应混合物中除去催化剂。蒸除滤液中

的乙酸乙酯，用二氯甲烷/正己烷将残余物重结晶，得到1.0g D-葡萄糖型抗坏血酸叔丁酯0.2水合物，产率为72.8%。

熔点：53~55℃

元素分析 (%)： $C_{10}H_{14}O_7 \cdot 0.2H_2O$

计算值：C, 48.43; H, 5.81

实测值：C, 48.24; H, 5.86

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

1770, 1730, 1680

1H -NMR (d_6 -DMSO, δ):

1.37 (s, 9H), 4.35 (br, 1H), 4.86 (d, 1H),

5.60 (br, 1H), 8.37 (br, 1H), 11.02 (br, 1H)。

对比实施例34

将10.4g D-葡萄糖型抗坏血酸，50g 环己醇和1滴浓硫酸的混合物在100℃，搅拌条件下加热3小时。

反应完成后，在小于3mm Hg的减压条件下蒸馏除去低沸点物。将残余物溶于400ml 乙酸乙酯中，用水洗涤，并用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂后，用二氯甲烷/异丙醚作溶剂将残余物进行硅胶层析，得到11.25g D-葡萄糖型抗坏血酸环己酯，产率为82.6%。

熔点：112~114℃ (用乙酸乙酯/正己烷重结晶)

元素分析 (%)： $C_{12}H_{16}O_7$

计算值：C, 52.94; H, 5.92

实测值: C, 53.31; H, 5.95

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3600~3000, 1765, 1740, 1700

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

1.0 ~1.9 (br, 10H), 4.44 (d, 1H), 4.5~4.9 (br, 1H),
4.90 (d, 1H), 6.54 (br, 1H), 8.4 (br, 1H), 11.5 (br, 1H)。

对比实施例35

将50mg 2, 3-二- O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸苯酯溶于20ml 乙酸乙酯中, 并将5mg 5 % Pd/C 加到该溶液中, 在常温, 常压下进行氢化反应。

反应完成后, 经过滤从反应混合物中除去催化剂。蒸出滤液中的乙酸乙酯, 并用乙酸乙酯作溶剂将残余物进行硅胶层析, 得到24mg D- 葡萄糖型抗坏血酸苯酯的油状物, 产率为82%。

元素分析 (%): $\text{C}_{12} \text{H}_{10} \text{O}_7$

计算值: C, 56.70; H, 3.96

实测值: C, 57.02; H, 4.14

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3680~3000, 1780, 1760, 1580

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

4.82 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.20 (br, 1H),

6.60~7.58 (m, 5H), 8.50 (br, 1H), 11.15 (br, 1H)。

对比实施例36

将20.8g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物, 54.1g 苄醇和1 滴浓硫酸的混合物在20~30mmHg 减压条件下, 在大约80℃的油浴上加热4 小时。

反应完成后, 在1~2mm Hg 的减压条件下蒸馏除去过量的苄醇。然后用氯仿/ 乙酸乙酯作溶剂将残余物进行硅胶层析, 得到19.9g D- 葡萄糖型抗坏血酸苄酯, 产率为67.8%。

熔点: 145~146 °C (用乙腈重结晶)

元素分析 (%): $C_{13}H_{12}O_7$

计算值: C, 55.72; H, 4.32

实测值: C, 55.61; H, 4.32

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3600~2800(br), 1770, 1745, 1680

1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

4.58(d, 1H, $J=3Hz$), 4.94(d, 1H, $J=3Hz$),
5.08(2H), 7.2~7.45(5H), 7.4~7.8(br, 1H),
8.4(br, 1H), 11.2(br, 1H)。

对比实施例37

将510mg 2, 3- 二- O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸对甲氧基苯酯溶于30ml 乙酸乙酯中。将50mg 5% Pd/C 加到该溶液中, 并在常温, 常压下进行氢化反应。

反应完成后, 经过滤从反应混合物中除去催化剂。蒸出滤液中

的乙酸乙酯, 得到260mg D- 葡糖型抗坏血酸对甲氧基苯酯的糊状物, 产率为73.0%。

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3650~3000, 1780~1750, 1690

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

3.75 (S, 3H), 4.77 (d, 1H), 5.10 (d, 1H),

6.95 (S, 4H), 8.45(br, 1H), 11.35 (br, 1H),

OH太宽, 无法测定。

对比实施例38

将5.0g D- 葡糖型抗坏血酸甲酯单水合物, 50ml正辛醇和1 滴浓硫酸的混合物在110 ~115 $^{\circ}\text{C}$ 的油浴上搅拌加热4 小时。

反应完成后, 在小于3mm Hg 的减压条件下蒸馏除去过量的正辛醇。将残余物溶于500ml 乙酸乙酯中, 用水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂后, 用乙酸乙酯/ 四氢呋喃作溶剂将残余物进行硅胶层析, 得到4.9g D- 葡糖型抗坏血酸正辛酯, 产率为72.1%。

熔点: 89~90 $^{\circ}\text{C}$ (用乙酸乙酯/ 正己烷重结晶)

元素分析 (%): $\text{C}_{14} \text{H}_{22} \text{O}_7$

计算值: C, 55.62; H, 7.33

实测值: C, 55.59; H, 7.33

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3600~3000(br), 1720, 1760(sh), 1730, 1705, 1690

^1H - NMR (CDCl_3 , δ):

0.75~1.0(3dH), 2.1~2.7(12H), 4.23 (t, 2H),

4.79(d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 5.13(d, 1H, $J=3\text{Hz}$),

OH太宽, 无法测定。

对比实施例39

将10.0g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物加到200ml 丁氧基乙氧基乙醇中, 将1 滴浓硫酸加到该混合物中。生成的混合物在减压条件下搅拌6 小时, 同时在100 $^{\circ}\text{C}$ 下蒸馏除去水。

反应完成后, 减压蒸除过量的丁氧基乙氧基乙醇。用二氯甲烷/ 乙酸乙酯(1/1) 作溶剂将残余物进行硅胶层析, 得到8.77g D- 葡萄糖型抗坏血酸丁氧基乙氧基乙酯油状物, 产率为54.7%。

元素分析 (%): $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_9 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 49.50; H, 6.70

实测值: C, 49.67; H, 7.01

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3600~3000, 2950, 1750, 1690

^1H - NMR (d_6 - DMSO , δ):

1.00~0.73(m, 3H), 1.10 ~1.70(m, 4H), 3.10 ~3.70(m, 8H),

4.03~4.26(m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 5.88 (br, 1H),

8.73 (br, 1H), 11.05 (br, 1H),

OH太宽，无法测定。

对比实施例40

在搅拌下，将3.8g碳酸钾加到5.0g苯甲酰甲基溴，5.2g D-葡萄糖型抗坏血酸单水合物和100ml 二甲基甲酰胺的混合物中，在室温下反应15小时。

反应完成后，减压浓缩反应混合物。将10ml水加到残余物中，用稀盐酸中和该混合物，用总量为300ml 的乙酸乙酯提取三次。用水洗涤提取物，干燥，并减压蒸馏除去溶剂。用乙酸乙酯/氯仿(2/3) 将残余物重结晶，得到0.58g D-葡萄糖型抗坏血酸苯甲酰甲酯0.4水合物，产率为7.3 %。

熔点： 158~160 °C

元素分析 (%)： $C_{14}H_{12}O_8 \cdot 0.4H_2O$

计算值： C, 53.31; H, 4.09

实测值： C, 53.35; H, 4.35

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3600~2800, 1765, 1750, 1700

1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

4.65(d, 1H, $J=3Hz$), 5.03(d, 1H, $J=3Hz$),

4.5 ~ 5.6(br, 1H), 5.3~5.7 (2H), 7.4~8.1 (m, 5H+1H),

大约11.1 (br, 1H)。

对比实施例41

将41.6g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物, 220ml 正癸醇和1 滴浓硫酸的混合物在20~30mmHg 的减压条件下, 在110~120 °C 的油浴上搅拌加热2 小时。

反应完成后, 将反应混合物溶于1 升乙酸乙酯中, 用水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去低沸点物, 然后在小于2mm Hg 的高度减压条件下蒸除过量的正癸醇。用乙酸乙酯/ 正己烷将残余物重结晶, 得到51.4g D- 葡萄糖型抗坏血酸正癸酯, 产率为77.8%。

熔点: 95~96°C

元素分析 (%): $C_{16}H_{26}O_7$

计算值: C, 58.17; H, 7.93

实测值: C, 58.37; H, 7.94

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3550~3050, 1775, 1740, 1718

1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

0.75~1.0 (3H), 1.1~1.8 (br, 16H), 4.03 (t, 2H),

4.48(d, 1H, $J=3Hz$), 4.92(d, 1H, $J=3Hz$),

5.0 ~6.0(br, 1H), 大约8.3(br, 1H), 大约11.15(br, 1H)。

对比实施例42

将41.6g L- 葡萄糖型抗坏血酸, 300ml 正癸醇和1 滴浓硫酸的混合物在110 °C 搅拌加热3 小时, 同时减压蒸馏除去副产物水。

反应完成后，立即将反应混合物倾入2升正己烷中，除去过量的正癸醇，收集生成的沉淀物。将沉淀溶于200ml 乙酸乙酯中，并将该溶液加到800ml 正己烷中。收集生成的沉淀，并溶于500ml 乙腈中。将正己烷加到该溶液中，分离出乙腈层并干燥之，得到49.5g L- 葡萄糖型抗坏血酸正癸酯，产率为74.9%。

熔点：57~70℃

元素分析 (%)： $C_{16}H_{26}O_7$

计算值：C, 58.17; H, 7.93

实测值：C, 58.46; H, 8.21

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3550~3100(br), 2930, 2860, 1775, 1750, 1705, 1660

1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

0.85(t, 3H), 1.25(s, 16H), 4.12 (t, 2H),

4.40(d, 1H), 4.94 (d, 1H), 大约5.7(br, 1H),

8.41 (br, 1H), 11.0(br, 1H)。

对比实施例43

将5.0g D- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯单水合物, 16.8g 正十二烷醇和1滴浓硫酸的混合物在110~115℃的油浴上搅拌加热4小时。

反应完成后，将反应混合物倾入100ml 正己烷中，收集生成的沉淀物。干燥后，将沉淀通过长约10cm的硅胶柱，用乙酸乙酯/ 四氢呋喃作溶剂。除去洗脱液中的溶剂后，得到6.6g D- 葡萄糖型抗坏血酸正十二烷酯，产率为21.4%。

熔点: 101~102 °C (用乙酸乙酯/正己烷重结晶)

元素分析 (%): $C_{18}H_{30}O_7$

计算值: C, 60.32; H, 8.44

实测值: C, 60.30; H, 8.47

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3600~3050(br), 1770, 1740, 1710

1H -NMR (d_6 -DMSO, δ):

0.75~0.95(3H), 2.1~2.7(20H), 4.02 (t, 2H),

4.46(d, 1H, $J=3Hz$), 4.89 (d, 1H, $J=3Hz$),

7.5~9(极宽, 2H), 大约11.1 (br, 1H)。

对比实施例44

将10.4g D-葡萄糖型抗坏血酸单水合物, 21.4g 正十四烷醇和1滴浓硫酸的混合物在20~30mmHg的减压条件下, 在大约110 °C的油浴上搅拌加热3小时。

反应完成后, 将反应混合物倾入100ml 正己烷中, 并收集生成的沉淀物。用石油醚洗涤并干燥后, 用乙酸乙酯/正己烷将沉淀重结晶得到14.0g D-葡萄糖型抗坏血酸正十四烷酯, 产率为12.4%。

熔点: 110~111 °C

元素分析 (%): $C_{20}H_{34}O_7$

计算值: C, 62.16; H, 8.87

实测值: C, 62.13; H, 8.90

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3600~3050(br), 1780(sh), 1770, 1740, 1710

^1H - NMR (d_6 -DMSO, δ):

0.75~0.95(3H), 2.15~2.65(24H), 4.46(d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 4.92(d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 大约11.1(br, 1H)。

OH太宽, 无法测定。

对比实施例45

将40g 正十六烷醇放入一个四颈烧瓶中并在大约80℃的油浴上加热使醇熔化。将10.0g D- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯单水合物和2滴浓硫酸边搅拌边加到熔化物中, 在大约110℃的油浴上搅拌该混合物5小时。

反应完成后, 将反应混合物倾入200ml 正己烷中, 并收集生成的沉淀物。用石油醚洗涤并干燥后, 用乙酸乙酯/ 正己烷将沉淀重结晶得到10.1g D- 葡萄糖型抗坏血酸正十六烷酯, 产率为54.1%。

熔点: 111~112℃

元素分析 (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_7$

计算值: C, 63.74; H, 9.24

实测值: C, 63.72; H, 9.20

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3500~3050(br), 1765, 1740, 1710

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

1.75~1.95(3H), 2.0~2.7(28H), 4.03(t, 2H),

4.47(d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 4.90(d, 1H, $J=3\text{Hz}$),

大约11. (br, 1H), 两个OH太宽, 无法测定。

对比实施例46

将70.8g正十八烷醇放入一个四颈烧瓶中并在大约80℃的油浴上加热使醇熔化, 边搅拌边向该熔化物中加入41.6g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物。充分混合后, 将2滴浓硫酸加到该混合物中, 并在20~30mmHg的减压条件下, 在大约110℃的油浴上搅拌混合物。
— 在进行反应时蒸出产生的水。

反应3小时后, 将反应混合物冷却至室温, 变为固体。用乙酸乙酯/ 正己烷(1/4)将固体重结晶得到61.0g的一级结晶。减压浓缩母液, 并用乙酸乙酯/ 正己烷(1/5)将残余物重结晶得到7.5g的二级结晶。这样, 总共得到68.5g D- 葡萄糖型抗坏血酸正十八烷酯。产率为77.4%。

熔点: 118℃ (用乙酸乙酯/ 正己烷重结晶)

元素分析 (%): $C_{24}H_{42}O_7$

计算值: C, 65.13; H, 9.56

实测值: C, 65.22; H, 9.60

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3500~3100, 1770, 1740, 1715

1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

0.86(t, 3H), 2.1~2.4 (br, 30H), 2.4~2.7(br, 2H),

4.04(t, 2H), 4.46 (d, 1H, $J=3Hz$), 4.90(d, 1H,

$J=3Hz$), 8.1 ~8.5(br, 2H), 11.06 (br, 1H)。

对比实施例47

将22.2g D- 葡萄糖型抗坏血酸甲酯单水合物, 54g 正十八烷醇和2 滴浓硫酸的混合物在20~30mmHg 的减压条件下, 在大约110 °C 的油浴上搅拌。在进行反应时, 蒸出产生的水和甲醇。

反应5 小时后, 将反应混合物在搅拌下加到600ml 正己烷中使之变为固体。过滤收集固体物, 并用热的正己烷洗涤。干燥后, 在加热条件下将固体溶于最少量的乙酸乙酯中。向该溶液中加入少量正己烷, 以便沉淀出片状白色结晶。过滤收集沉淀并干燥, 得到29.3g D- 葡萄糖型抗坏血酸正十八烷酯, 产率为66.2%。

对比实施例48

将7.60g 碳酸钾边搅拌边加入到19.0g 硬脂酰碘, 10.4g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物和200ml 二甲基甲酰胺的混合物中, 并在室温下反应20小时。

反应完成后, 减压浓缩反应混合物。向残余物中加入50ml 水, 用稀盐酸中和该混合物, 并用总量为700ml 的乙醚提取三次。用水洗涤提取, 用无水硫酸钠干燥, 并减压蒸出溶剂。用乙醚/ 正己烷将残余物重结晶得到2.43g D- 葡萄糖型抗坏血酸正十八烷酯, 产率为11.0%。

对比实施例49

将7.75g 2,3-二- O- 苄基- D- 葡萄糖型抗坏血酸正十八烷酯溶于50ml 乙酸乙酯中, 并将500mg 5 % Pd/C 加到该溶液中。然后

在常压和氢气存在条件下搅拌混合物4小时20分钟。

反应完成后，经过滤从反应混合物中除去催化剂，用少量元素乙酯洗涤，并将洗液与滤液合并。减压蒸除滤液中的乙酸乙酯，并用乙酸乙酯/正己烷将残余物重结晶，得到5.17g D-葡萄糖型抗坏血酸十八烷酯，产率为93.9%。

对比实施例50

将1.65g 氢氧化钠于100ml 甲醇中的溶液逐滴加入到18.7g D-葡萄糖型抗坏血酸正十八烷酯于100ml 甲醇中的溶液中，同时将该混合物冷却，以便使混合物的温度维持在10℃以下。

过滤收集生成的白色结晶，用甲醇洗涤并干燥得到16.5g D-葡萄糖型抗坏血酸十八烷酯单钠盐，产率为88.2%。

熔点：170~173℃（分解）

元素分析（%）： $C_{24}H_{41}O_7Na$

计算值：C, 62.05; H, 8.90

实测值：C, 62.08; H, 9.21

红外光谱（最大吸收， cm^{-1} , KBr）：

3600~3350(br), 1760, 1735, 1630。

对比实施例51

将1.94g 85%氢氧化钾于100ml 甲醇中的溶液逐滴加入到13.3g D-葡萄糖型抗坏血酸十八烷酯于200ml 甲醇中的溶液中，温度不高于10℃。

过滤收集生成的沉淀物，用甲醇洗涤并干燥得到12.0g D- 葡萄糖型抗坏血酸十八烷酯单钾盐，产率为83.0%。

熔点：120~140 °C (分解，不清晰)

元素分析 (%)：C₂₄H₄₁O₇ K

计算值：C, 59.97; H, 8.60

实测值：C, 60.33; H, 8.82

红外光谱 (最大吸收, cm⁻¹, KBr):

3500~3100, 1780, 1760, 1740, 1670, 1640, 1630。

对比实施例52

在不高于10°C的温度下，将3.9g氢氧化钡八水合物于100ml 甲醇中的溶液逐滴加入到13.3g D- 葡萄糖型抗坏血酸正十八烷酯于200ml 甲醇中的溶液中。

搅拌该混合物使之变混浊，最后成为糊状。过滤收集不溶物，用甲醇洗涤并干燥，得到12.0g D- 葡萄糖型抗坏血酸正十八烷酯单钡盐。

以所用氢氧化钡八水合物计算，产率为93.5%。

熔点：115~180 °C (分解，不清晰)

元素分析 (%)：C₂₄H₄₁O₇ Ba · 0.5H₂O

计算值：C, 55.51; H, 8.15

实测值：C, 55.28; H, 8.02

红外光谱 (最大吸收, cm⁻¹, KBr):

3400~3000, 1765, 1740, 1620。

对比实施例53

在大约10℃下，将氨引入到20.0g D- 葡萄糖型抗坏血酸正十八烷酯于350ml 甲醇的溶液中。引入接近理论量的氨之后，过滤收集所形成的不溶物，用甲醇洗涤，干燥，得到17.9g D- 葡萄糖型抗坏血酸正十八烷酯单铵盐，产率为86.2%。

熔点：138~142℃（分解）

元素分析（%）： $C_{24}H_{45}NO_7$

计算值：C, 62.72; H, 9.87

实测值：C, 62.66; H, 9.93

红外光谱（最大吸收， cm^{-1} , KBr）:

3500~3000, 2350, 1760, 1730, 1720(sh), 1620。

对比实施例54

将140g正十八烷醇和0.1ml 浓硫酸加到83.2g L- 葡萄糖型抗坏血酸中，在100~120℃下搅拌加热混合物6小时，同时减压蒸馏除去由酯化反应产生的水。

反应完成后，将2升乙酸乙酯和1升水加到反应混合物中，用漏斗进行分离除去转移到水相中的未反应的原料。将5升正己烷加到乙酸乙酯层，过滤收集生成的沉淀物并干燥，得到84g L- 葡萄糖型抗坏血酸正十八烷酯，产率为46.5%。

熔点：94~96℃

元素分析（%）： $C_{24}H_{42}O_7 \cdot 0.5H_2O$

计算值：C, 63.83; H, 9.60

实测值: C, 64.07; H, 9.61

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3500, 3450~3200, 2920, 2850, 1770, 1740, 1705, 1680,
1660, 1640。

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

0.85 (S, 3H), 1.23 (S, 32H), 4.11 (t, 2H),

4.4 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 4.95 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$)。

OH太宽, 无法测定。

对比实施例55

将10.0g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物, 16ml异十八烷醇, 1
滴浓硫酸, 和30ml四氢呋喃的混合物加热回流7 小时。

反应完成后, 将反应混合物溶于400ml 乙酸乙酯中, 用水洗
涤, 干燥, 然后减压浓缩。用正己烷/ 乙醚作溶剂将残余物进行硅
胶层析, 得到9.69g D- 葡萄糖型抗坏血酸异十八烷酯0.3 水合物油
状物, 产率为45.0%。

元素分析 (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_7 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 64.35; H, 9.58

实测值: C, 64.28; H, 9.35

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , 液膜):

3600~3000, 1760, 1740, 1690。

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

1.7 ~2.1(br, 6H), 2.1~2.45(br, 28H), 2.45 ~2.8(br,

1H), 4.05(d, 2H), 4.55 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 4.97(d, 1H, $J=3\text{Hz}$)。

OH太宽, 无法测定。

对比实施例56

将20.8g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物, 48.6ml 65 %油醇和2滴浓硫酸的混合物在大约110 °C的油浴上, 在20~30mmHg的减压条件下加热2小时。

反应完成后, 将反应混合物溶于500ml 乙酸乙酯中, 用水洗涤, 干燥, 然后减压浓缩。将大约300ml 正己烷加到残余物中, 过滤收集生成的沉淀物, 干燥, 得到29.8g D- 葡萄糖型抗坏血酸油酯, 产率为67.6%。

熔点: 84~85°C (用正己烷重结晶)

元素分析 (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_7$

计算值: C, 65.43; H, 9.15

实测值: C, 65.41; H, 9.23

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3600~3000, 1780, 1765, 1740, 1715, 1700(sh),
1695(sh)。

^1H - NMR (d_6 - DMSO, δ):

0.8 ~1.0 (t, 3H), 1.1~2.2 (br, 28H), 4.28 (t, 2H),
4.79(d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 5.12(d, 1H, $J=3\text{Hz}$),
5.15~5.50 (br, 2H) 。

OH太宽，无法测定。

对比实施例57

将1.04g D- 葡萄糖型抗坏血酸单水合物，4.61g 二十四烷醇和1滴浓硫酸的混合物在大约120 °C的油浴上，在20~30mmHg的减压条件下加热2小时。

反应完成后，将反应混合物冷却。将生成的固体磨成粉状并用大约100ml水洗涤。干燥并用少量正己烷洗涤之后，用乙酸乙酯/正己烷将固体重结晶，得到1.93g D- 葡萄糖型抗坏血酸二十四烷酯1/2水合物，产率为72.0%。

熔点：118 °C

元素分析 (%) : $C_{30}H_{54}O_7 \cdot 0.5H_2O$

计算值：C, 67.26; H, 10.35

实测值：C, 67.41; H, 10.32

红外光谱 (最大吸收, cm^{-1} , KBr):

3500~3100, 1760, 1735, 1705。

1H - NMR ($CDCl_3$, δ):

0.98 (t, 3H), 1.15 ~ 1.45 (br, 42H), 1.45 ~ 1.60 (br, 2H),

4.1 (t, 3H), 4.55 (d, 1H, $J=3Hz$), 5.0 (d, 1H,

$J=3Hz$)。

OH太宽，无法测定。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.